Aus dem Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus Berlin
Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H. Helge

HERZSCHLAGVARIATION UND AUTONOME POLYNEUROPATHIE BEI TYP-I-DIABETIKERN IM KINDES- UND JUGENDALTER

INAUGURAL–DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernhard Klumpp
Stuttgart

1994

Aus dem Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus Berlin, Universitäts-
Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H. Helge

HERZSCHLAGVARIATION UND AUTONOME POLYNEUROPATHIE BEI TYP-I-DIABETIKERN IM KINDES- UND JUGENDALTER

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bernhard Klumpp
Stuttgart

1. Referent: Professor Dr. med. B. Weber

2. Referent: Professor Dr. med. H. Schäfer

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I EINLEITUNG 8

II FORSCHUNGSSTAND 12

II.1 Klinische Erscheinungen 13

II.1.1 Gastrointestinaltrakt 13

II.1.1.1 Oesophagus 13
II.1.1.2 Magen und Duodenum 14
II.1.1.3 Gallenblase 15
II.1.1.4 Diabetes-spezifische Diarrhoe 16
II.1.1.5 Colon 17

II.1.2 Urogenitalsystem 17

II.1.2.1 Harnblase 17
II.1.2.2 Sexualfunktion 18

II.1.3 Cardiovasculäres System 19

II.1.3.1 Orthostatische Hypotonie 19
II.1.3.2 Ruhetachycardie 21
II.1.3.3 Herzschlagvariation 21
II.1.3.4 Verlust der cardialen Schmerzempfindung/schmerzloser Herzinfarkt 23
II.1.3.5 Weitere autonome Funktionen 23
II.1.3.5.1 Thermoregulation 23
A. Sudomotoren 24
B. Vasomotoren 24
II.1.3.5.2 Unbemerkte Hypoglykämie 25
II.1.3.5.3 Pupillenmotorik 26

Seite

II.2 Diagnostik der autonomen Polyneuropathie des cardiovasculären Bereiches 28

II.2.1 Untersuchungen, die sich auf Messung von Änderungen der Herzschlagfolge stützen 28

II.2.1.1 Vorbemerkungen 28

II.2.1.2 Herzschlagvariation im Liegen bei ruhiger Atmung 29

II.2.1.3 Herzschlagvariation im Sitzen bei ruhiger Atmung 30

II.2.1.4 Herzschlagvariation im Stehen bei ruhiger Atmung 31

II.2.1.5 Herzschlagvariation in Abhängigkeit von der Atemfrequenz 32

A. Herzschlagvariation bei einem tiefen Atemzug 33

B. Herzschlagvariation bei 6 Atemzügen/Min 33

C. Herzschlagvariation bei 12 und mehr Atemzügen/Min 35

II.2.1.6 Herzschlagveränderungen beim Obergang vom Liegen zum Stehen 35

II.2.1.7 Herzfrequenzveränderungen durch das Valsalva-Manöver 37

II.2.1.8 Andere Untersuchungstechniken 40

A. Subatmosphärischer Druck an der unteren Körperhälfte 40

B. Druck auf den Carotissinus 40

C. Geistige Konzentration 41

D. Herzschlagvariation beim Eintauchen des Gesichtes in Wasser 41

E. Pharmakologische Untersuchungsmethoden 42

Seite

II.2.2 Untersuchungen, die sich auf Messung des Blutdruckes stützen 43

II.2.2.1 Blutdruckverhalten beim Übergang vom Liegen zum Stehen 43

II.2.2.2 Blutdruckverhalten bei fortgesetzter isometrischer Kontraktion 44

II.2.2.3 Blutdruckreaktion auf das Anlegen subatmosphärischen Druckes an der unteren Körperhälfte 45

II.2.3 Abschlußbemerkung 45

II.2.4 Verlauf, Prognose und Therapie der diabetogenen autonomen Polyneuropathie 46

III EIGENE UNTERSUCHUNGEN 48

III.1 Probanden 48

III.1.1 Diabetiker 48

III.1.2 Kontrollgruppe 50

III.2 Diabetische Retinopathie 51

III.3 Periphere Neuropathie 54

III.4 Technisches Gerät 55

III.5 Untersuchungsmethoden 59

III.5.1 Herzschlagvariation in Rückenlage bei ruhiger Atmung 59

III.5.2 Herzschlagvariation in Rückenlage bei tiefer Atmung 60

III.5.3 Herzschlagvariation während standardisierter Valsalva-Manöver 61

Seite

III.5.4 Herzschlagvariation während standardisierter Valsalva-Manöver in der Erholungsphase nach Ergometrie 64
III.5.5 Herzschlagvariation bei Kopftieflage 65

III.6 Statistik 66

III.6.1 Berechnungsmethoden anderer Autoren 66
III.6.2 Eigene Berechnungsmethode 69
III.6.3 Ausschluß von Extrasystolen und Festlegung des Normareals und der unteren Normgrenze (UN) 70
III.6.4 Statistische Gesamtauswertung der Ergebnisse 71

IV EIGENE ERGEBNISSE 74

IV.1 Herzschlagvariation in Ruhelage 74
IV.2 Herzschlagvariation bei tiefer Atmung 80
IV.3 Herzschlagvariation während wiederholter, standardisierter Valsalva-Manöver 84
IV.4 Herzschlagvariation während wiederholter, Valsalva-Manöver nach Ergometer-Belastung 87
IV.5 Herzschlagvariation in Kopftieflage 89
IV.6 Berechnungen mittels des Variationskoeffizienten (VK) 91
IV.7 Zusammenfassung der Meßergebnisse 96

V DISKUSSION 97

V.1 Korrelation der Herzschlagvariation zum Alter 97
V.2 Korrelation der Herzschlagvariation zur Diabetes-Dauer 98
V.3 Allgemeines 99

Seite

V.4 Beziehungen zwischen autonomer Polyneuropathie und Retinopathie 100

V.5 Beziehungen zwischen autonomer und peripherer Neuropathie 101

V.6 Aussagewert einer erniedrigten Herzschlagvariation 102

V.7 Vergleich von Befunden bei erwachsenen und jugendlichen Diabetikern 103

V.8 Vergleich der einzelnen Untersuchungsmethoden 104

V.9 Vergleich von 80 %-, 90 %- und 95 %-Bereich 108

V.10 Verwendbarkeit der Methode für Reihenuntersuchungen (Screening) 109

V.11 Zusammenfassende Diskussion 111

VI ZUSAMMENFASSUNG 113

VII LITERATURVERZEICHNIS 115

VIII ANHANG 140

VIII.1 Tabellen 140

VIII.2 Graphikteil 150

VIII.2.1 Verzeichnis der Graphiken 150

VIII.2.2 Graphiken 151

DANKSAGUNG

LEBENSLAUF

I EINLEITUNG

Seit am 11. Januar 1922 zum ersten Mal das Proteohormon Insulin bei einem 14-jährigen Jungen erfolgreich eingesetzt worden war, haben sich sowohl der Verlauf als auch die Prognose des Diabetes mellitus entscheidend verändert. Wenn vor der Verwendung des Insulins 1 Jahr nach der Manifestation der Erkrankung noch 40 % und weitere 4 Jahre später gar nur noch 10 % der Betroffenen am Leben waren (27), so wird heute das Schicksal der meisten Diabetiker geprägt von Art und Ausmaß der Spätkomplikationen. Diese treten im Allgemeinen erst nach 10 - 20 Jahren auf und betreffen als Makroangiopathie die großen Gefäße (75) und als Mikroangiopathie vor allem Nieren, Koronarien, Retina und die peripheren Gefäße (147). Geschädigt werden außerdem die Haut, die Gelenke (216a) sowie das Nervensystem (60, 134, 188).

Die Veränderungen der Nervenfunktion betreffen zum einen den sensomotorischen Anteil des peripheren Nervensystems und führen dort zu symmetrisch angeordneten, vorwiegend distal lokalisierten, sensiblen und motorischen Reiz- und Ausfallserscheinungen (59). Besonders häufig sind Empfindungsstörungen, Paraesthesien, brennende Schmerzen im Bereich der Unterschenkel und Füße (burning feet), sowie Verminderung des Vibrationsempfindens und der Achilles- und Patellarsehnenreflexe, in schweren Fällen verknüpft mit Lähmungserscheinungen und Muskelatrophien. Weitere Formen der peripheren Neuropathie sind die Mononeuropathie mit Schmerzen und Paresen am proximalen Oberschenkel oder der Schulter, sowie die diabetischen Hirnnervenlähmungen; diese betreffen vorzugsweise den N. abducens und den N. trochlearis (59).

Nicht nur das periphere Nervensystem kann im Verlauf der Erkrankung geschädigt werden, sondern auch das autonome. Diese autonome Polyneuropathie betrifft vor allem das cardiovasculäre und das gastrointestinale System, hat aber auch Auswirkungen

auf Harnblasenentleerung, Thermoregulation, Sexualfunktion und Pupillenmotorik, möglicherweise auch auf die Steuerung der Hormonsekretion (48).

Lange Zeit fanden diese Folgeschäden, von einzelnen Beschreibungen abgesehen (6, 38, 39, 140, 201, 207, 212, 214, 218, 255), wenig Beachtung, bis sich im Laufe der siebziger Jahre, zumeist aus Großbritannien, Arbeiten häuften, die der autonomen Polyneuropathie und hier vor allem der des cardiovasculären Systems einen entscheidenden Einfluß auf Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus zuwiesen.

So berichteten PAGE und Mitarbeiter (204, 205) von 12 Herzkreislaufstillständen bei 8 Diabetikern mit autonomer Polyneuropathie, von denen einige tödlich verliefen. 5 der 12 Ereignisse traten nach oder während Narkosen auf; ähnliche Zwischenfälle sind auch bei Pneumonien, endotrachealen Absaugungen und starken Hustenstößen beschrieben worden (92, 107, 150, 161, 257). Eine mögliche Erklärung liegt in der verminderten ventilatorischen Reagibilität auf hypoxämische Reize (74, 85, 90, 101, 165, 210). Diese These wird jedoch von anderen Autoren verworfen (238). Auch von EWING et al. wurden ungeklärte Todesfälle in einer ähnlichen Gruppe gemeldet (88); eine ausführliche Schilderung findet sich bei PAGE et al (204).

In der einzigen prospektiven Studie über Diabetiker mit den klinischen Zeichen der autonomen Polyneuropathie lebten nach 33 Monaten nur noch 10 (50 %) der ursprünglich 20 Probanden. Von einem Vergleichskollektiv starb im gleichen Zeitraum kein einziger (88). Eine Berechnung der Oberlebensprognose nach 5 Jahren ergab eine Sterberate von 56 % bei Patienten mit autonomer Polyneuropathie im Vergleich zu 11 % bei Diabetikern ohne diese Komplikation (61).

LLOYD-MOSTIN et al. berichteten 1976 von einer 28-jährigen Frau, die durch eine im Verlauf ihrer 16-jährigen Erkrankung aufgetre-

tene orthostatische Hypotonie so behindert war, daß sie nur noch mit Mühe ihren täglichen Verrichtungen nachgehen konnte (162).

Es konnte auch nachgewiesen werden, daß die Insulinapplikation bei Diabetikern mit autonomer Polyneuropathie zu einem rapiden Abfall sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes führen kann, der beim Obergang von der horizontalen zur vertikalen Lage möglicherweise sogar Bewußtlosigkeit zur Folge hat (203). Eine verstärkte orthostatische Hypotonie ist auch beobachtet worden nach Applikation von Diazoxid, Nitrokörpern, Methyldopa, Guanethidin und Morphin (229). Herzinfarkte können auf Grund der möglichen Schmerzfreiheit verspätet erkannt oder gar übersehen werden (97).

Auch ist eine mögliche Ursache für das Auftreten der Pseudoperitonitis diabetica in einer akuten Dysfunktion des autonomen Nervensystems zu sehen (16, 17, 25, 30, 42, 144, 184, 187, 228, 230, 238) und es ist bekannt, daß gerade diese Erscheinungsform des Diabetes mellitus Fehldiagnosen und damit Fehlentscheidungen bis hin zur nicht indizierten Laparotomie nach sich ziehen kann (37, 50).

Aus dem bisher Angeführten muß geschlossen werden, daß die autonome Polyneuropathie eine nicht unbeträchtliche Einwirkung auf die Mortalität des Diabetes mellitus und seinen Verlauf hat, und daß Patienten, die Zeichen dieser Erkrankung aufweisen, eine besonders bedrohte Gruppe darstellen.

Ober Beginn und Verlauf dieser Diabetes-Komplikation ist noch sehr wenig bekannt; verantwortlich ist dafür nicht etwa eine geringe Prävalenz dieser Spätschädigung zu machen, sondern eher ihre Vieldeutigkeit und das relativ späte Auftreten der zum Teil wenig bedrohlich wirkenden Symptome (63). Ein weiterer Faktor ist die Schwierigkeit, Funktion, Struktur und Metabolismus des betroffenen Nervensystems direkt zu untersuchen (134).

So ist weder bekannt, welche Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine autonome Polyneuropathie entwickeln werden, noch liegen genauere Daten vor über Beginn, eventuelle Reversibilität in der asymptomatischen Phase, Verlauf und mögliche therapeutische Beeinflußbarkeit. Es gibt zwar Berichte über abnorme Funktionstests des autonomen Nervensystems bei asymptomatischen Patienten (35, 79, 96, 121, 175, 191, 242) und bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes mellitus (76), im allgemeinen jedoch wird die autonome Polyneuropathie erst sehr spät erkannt. Vermutlich erst dann, wenn anstatt funktioneller Veränderungen bereits strukturelle Schäden gefunden werden können. Ob Beginn und Verlauf dieser diabetischen Stoffwechselkomplikation beeinflußt werden von der Qualität der diabetischen Stoffwechseleinstellung, von der Erbanlage oder gar von Umweltfaktoren, bleibt noch unerforscht.

Gerade bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-I-Diabetes, die ja Krankheitsverläufe von mehreren Dekaden aufweisen können, ergibt sich so die Notwendigkeit, ein Untersuchungsverfahren zu entwickeln, das eine möglichst frühe Diagnose eventueller Abnormitäten des autonomen Nervensystems erlaubt. Mittels longitudinaler Kontrollen sollte das Verfahren auch die Erforschung des Verlaufes ermöglichen, wie auch der eventuellen therapeutischen Beeinflußbarkeit und der möglichen Reversibilität. Wünschenswert wäre auch eine diagnostische Möglichkeit, die mit geringem Aufwand eine Reihenuntersuchung sämtlicher juveniler Diabetiker erlaubt, um dann diejenigen mit Meßergebnissen außerhalb der Norm genauer zu überwachen.

Diese Oberlegungen führten zum Entstehen der vorliegenden Arbeit, die selbst Teil ist eines umfassenden Projektes zur Erforschung früher vaskulärer und neuraler Komplikationen des Typ-I-Diabetes im Kindes- und Jugendalter.

II FORSCHUNGSSTAND

Vor Beginn der Insulinära waren - aufgrund der insgesamt kürzeren Krankheitsverläufe - nur Beschreibungen einzelner klinischer Symptome der diabetogenen autonomen Polyneuropathie publiziert worden, so die Arbeit von CALVI 1864 über Funktionsstörungen der Blase (39) oder von PAVY 1885 über Veränderungen der Schweissekretion (207). Auch der Verlust der Schmerzempfindung des Hodens (212), Veränderungen der Pupillenmotorik (212), Impotenz (194, 201) und Diarrhoe (13) waren bei Diabetikern beschrieben worden. Erst durch die Abnahme der Akut-Mortalität und die wachsende Zahl längerer Krankheitsverläufe in der Mitte dieses Jahrhunderts war es möglich geworden, die autonome Polyneuropathie als Krankheitsentität zu erkennen. Bahnbrechend waren hierbei die Arbeit von JORDAN 1936 (140) und vor allem die erste ausführliche und zusammenhängende Publikation diabetogener Nervenschäden von RUNDLES 1945 (218).

Obwohl die autonome Polyneuropathie inzwischen ein recht genau umrissenes Krankheitsbild darstellt, gehen die Angaben über ihre Prävalenz bei den einzelnen Autoren nicht unbeträchtlich auseinander.

So fanden FAERMAN et al. (96) Veränderungen des Miktionsablaufes bei 87 % ihrer 31 untersuchten Diabetiker. Von diesen wiesen wiederum 33 % Zeichen der Impotenz auf. AAGENAES (1) berichtete von 21 % seiner Patienten, die unter mittelschwerer bis schwerer orthostatischer Hypotonie litten und FRASER bzw. MURRAY wiesen eine Abnahme der Herzschlagvariation bei 33 % bzw. 22 % ihrer Probanden nach (103, 191). SCHÖPPER fand eine cardiale Funktionsänderung bei 24 % seiner Patienten (226), die entsprechenden Angaben anderer Autoren liegen im Bereich von 9 % bis 44 % (72, 87, 100, 122, 136, 162, 231, 244, 261). Obwohl CICMIR et al. (56) bei der Messung cardialer Parameter einen deutlichen Unterschied zwischen gesunden Probanden und solchen mit diabetischer Neuropathie nachweisen konnte, gelang

es GRÖNEKLEE und Mitarb. nicht, mit derselben Methode (Herzschlagvariation) ein ähnlich eindeutiges Ergebnis bei Kindern und Jugendlichen anzuführen (118).

Mag die Streubreite dieser Angaben auch beträchtlich sein, so verdeutlicht sie dennoch, daß die Prävalenz der autonomen Neuropathie trotz der manchmal geringen und leicht fehlinterpretierbaren Symptome nicht unterschätzt werden darf.

II.1 Klinische Erscheinungen

II.1.1 Gastrointestinaltrakt

Hier äußert sich die autonome Polyneuropathie hauptsächlich in einer Hypotonie der glatten Muskulatur, verbunden mit einer geringen Kontraktilität (113, 145, 224), die klinischen Symptome sind jedoch meist gering (62). Zusätzliche Auswirkungen von Seiten der gestörten autonom-nervalen Regulation der verschiedenen Sekretionsgewebe von Pankreas und Magen-Darm-Trakt (Glucagon-, Salzsäureproduktion etc.) (170, 181, 213) sind noch nicht in ausreichendem Maße untersucht worden.

II.1.1.1 Oesophagus

Oesophageale Beschwerden umfassen Dysphagie, retrosternale Schmerzen und Herzsensationen (80, 174, 242) und obwohl ein gastrooesophagealer Reflux möglich ist (174, 175, 242), gehören Speiseröhrenulcera zu den Raritäten. Die Ursache dafür liegt wohl in der durch die Grundkrankheit reduzierten Magensäuresekretion.

Durch Röntgenkontrastaufnahmen (174, 253) und manometrische Untersuchungen lassen sich Oesophagusdilatation, Schwäche der Peristaltik, abnorme Kontraktionsmuster und verzögerte Entleerung nachweisen. Auch der Tonus des unteren Sphinkters kann reduziert sein (174, 175, 242). Der obere Sphinkter scheint seltener betroffen (62, 64, 126). Der Plexus myentericus ist im allgemeinen unverändert. Die Ursache der klinischen Befunde ist wohl in einer ganglionären parasympathischen Schädigung zu sehen (153).

II.1.1.2 Magen und Duodenum

Die von KASSANDER (144) beschriebene "Gastroparesis diabeticorum" ist wohl teilweise analog zu den Oesophagusveränderungen zu deuten. Da jedoch die autonome Innervation des Magens außer der Motilität auch die Sekretion steuert, tritt hier eine am Oesophagus nicht vorhandene Störmöglichkeit - die Verminderung der Magensäureproduktion - hinzu. Radiologische Untersuchungen weisen auf verlängerte Entleerungszeiten (bis zu 24 Stunden anstelle von normalerweise etwa 2 1/2 Stunden) nach Bariumbreigabe (62) hin, auf atonische Dilatation des gesamten Magens und auf reduzierte oder gar fehlende Peristaltik (47a, 48, 131, 144, 182, 262); die zeitlichen Unterschiede in der Entleerung flüssiger und fester Nahrungsteile gehen verloren (47a).

Auch ein erweitertes Duodenum wird gelegentlich bei radiologischen Untersuchungen gefunden, aber weder die Atonie des Magens noch die des Duodenums prädestinieren zu vermehrten peptischen Ulcerationen (62).

Die verminderte Sekretionsleistung kann mittels Magensaftanalyse bewertet werden. Dazu reicht jedoch die Bestimmung der basalen Säuresekretion nicht aus, da diese auch bei Hyperglykämie vermindert ist (239). Deshalb sind Provokationstests erforderlich.

(Die Salzsäureproduktion kann über die Stimulation des Vagus durch Insulin-vermittelte Hypoglykämie gesteigert werden, die Parietalzellen reagieren direkt auf Pentagastrin). Diese, sowie eine verminderte Sekretionsleistung und geringere Häufigkeit peptischer Ulcera weisen auf eine reduzierte, vagusvermittelte Magensäureproduktion bei normaler Parietalzellfunktion hin (15, 71, 133, 154).

Die möglichen Beschwerden der Patienten umfassen Völlegefühl, Appetitlosigkeit und unerklärbare Gewichtsverluste. Bei stärker betroffenen Patienten treten Obelkeit und Brechreiz bis hin zum Erbrechen hinzu. Diese entwickeln sich gewöhnlich langsam, können aber auch im Rahmen einer Ketoacidose zum Vorschein kommen (135). Schließlich können die auftretenden Unregelmäßigkeiten der Magenentleerung durchaus ihren Beitrag zu einer schlechten Stoffwechseleinstellung leisten (40, 199).

II.1.1.3 Gallenblase

Eine asymptomatische Vergrößerung der Gallenblase bis auf das Dreifache der Norm und eine verminderte Kontraktilität nach standardisierter Reizmahlzeit sind bei Diabetes mellitus beschrieben worden (29, 108, 117). Besonders dann, wenn keine anderen Erkrankungen der Gallenwege vorliegen und wenn andere Symptome der autonomen Polyneuropathie, wie etwa eine verzögerte Magenentleerung, zu finden sind, können diese Befunde einer diabetogenen Nervenschädigung zugeschrieben werden (29). Hinweise auf eine vermehrte Bildung von Gallensteinen oder auf eine erhöhte Infektionsrate bestehen nicht.

II.1.1.4 Diabetes-spezifische Diarrhoe

Diese am besten bekannte gastrointestinale Manifestation der autonomen Polyneuropathie wurde zuerst 1936 von BARGEN beschrieben (13). Die Symptome sind im allgemeinen charakteristisch (145, 171, 172) und bestehen aus längeren Phasen - Stunden bis Tage - flüssiger Stuhlentleerungen bis zu 20 mal täglich. Die Defäkation findet besonders häufig in der Nacht statt, sowie nach Mahlzeiten und kann mit Inkontinenz verbunden sein (145, 171, 190, 233). Danach folgt gewöhnlich eine Erholungsphase mit normalem Stuhlgang, eventuell sogar mit Obstipation.

Die Ursache dieses Geschehens ist noch unklar. Zum einen zeigten Biopsien keinerlei Veränderungen der Darmschleimhaut (145, 172, 190, 233), zum anderen fallen Absorptionstests normal aus (145, 178). Eine Steatorrhoe ist selten (111, 172). Radiologische Untersuchungen zeigen normalerweise keine besonderen Veränderungen des Dünndarms.

Die Interpretationen der Ursache dieser Diarrhoe sind genauso vielfältig wie verwirrend: Sie reichen von Infektionen aufgrund verminderter Magensäureproduktion (15, 71, 133, 154, 243) über die Malfunktion des Pankreas (14, 52) und eine infektiöse Dekonjugation der Gallensäuren (223) bis zur Analogie mit der Diarrhoe des Postvagotomie-Syndroms (99, 132). Die im Rahmen der diabetes-spezifischen Diarrhoe möglicherweise auftretende Inkontinenz wird - bei normalen Meßergebnissen des Sphinktertonus - auf eine verminderte afferente sensorische Innervation und damit auf eine reduzierte Sphinkterkontrolle zurückgeführt.

II.1.1.5 Colon

Die generelle Atonie des Magen-Darm-Traktes kann auch das Colon und die Ampulla recti erfassen, mögliche Folgen sind dann eine Obstipation oder gar ein Megacolon (183, 206, 218).

II.1.2 Urogenitalsystem

II.1.2.1 Harnblase

Schon früh wurden Veränderungen der Harnblasenmotorik beschrieben (39); inzwischen liegen jedoch, dank besserer Untersuchungsmöglichkeiten, wesentlich detailliertere Berichte vor (36).

Im Verlauf der Entwicklung der autonomen Polyneuropathie werden offenbar zuerst die afferenten Fasern geschädigt, so daß das Gefühl für den Füllungszustand der Blase verloren geht (60). Dies führt zu einem wachsenden zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen Miktionen, zum Fehlen einer Nykturie und zu einer Vergrößerung des Volumens des ersten Morgenurins (77, 79, 96) von 1 Liter und mehr anstatt ca. 550 ml im Normalfalle (96).

Das spätere Hinzukommen einer Schädigung der parasympathischen Detrusor-Innervation führt zu abgeschwächtem Urinstrahl, Harnträufeln und langsamerer Entleerung der Blase mit der Notwendigkeit verstärkten Pressens (60, 62, 134). In fortgeschrittenen Fällen findet sich ein beachtliches, wachsendes Rediual-Volumen, sowie eine tastbare Oberlaufblase (77). Ober aufsteigende Infektionen, vesico-ureteralen Reflux, chronische Pyelonephritiden und die Entwicklung einer Hydronephrose kann sich die Erkrankung bis zum chronischen Nierenversagen fortsetzen (36, 88, 106, 241). Dabei kann die Niere durch eine vasculäre Nephropathie bereits vorgeschädigt sein. Die gestörten Abflußverhältnisse verschlechtern auch die Erfolgsaussichten einer

Nierentransplantation, wenn diese im Rahmen der Grunderkrankung notwendig werden sollte (62). Die Veränderung der Harnabfluß-verhältnisse durch die autonome Polyneuropathie trägt damit bei zu der Gesamtmortalität durch diabetogene Spätschäden.

Schließlich können auch Urinproben, die aus der nie gänzlich entleerten Harnblase gewonnen werden, keine verläßlichen Aussagen mehr über die Urinzuckerausscheidung vermitteln.

II.1.2.2 Sexualfunktion

Auch die Sexualfunktion kann einer Schädigung durch die autonome Polyneuropathie unterliegen (62). Zum einen ist die Schmerzempfindung bei Druck auf den Hoden reduziert oder sogar aufgehoben. Der erste Bericht hierüber stammt von PITRES aus dem Jahre 1902 (212). CAMPBELL (41) untersuchte 1974 die Korrelation dieses Phänomens zu anderen Zeichen der autonomen Polyneuropathie und zu abnormen cardiovasculären Reflexen. Sowohl er, als auch FAH (200) empfehlen dieses Symptom zur Unterscheidung zwischen diabetisch-neuropathisch und psychisch ausgelöster Impotenz. Die Ursache liegt vermutlich in einem Defekt afferenter Bahnen, die die sympathische Innervation des Hodens begleiten.

Eine weitere mögliche Folge der autonomen Polyneuropathie ist das Auftreten retrograder Ejakulationen (78, 115). Sie sind auf die Schädigung der sympathischen Innervation des inneren Blasensphinkters zurückzuführen, der sich normalerweise bei der Ejakulation kontrahiert. Ein komplettes Versagen des Ejakulationsmechanismus ist vermutlich auf eine ausgedehnte Funktionsunfähigkeit der sympathischen Nervenversorgung des kleinen Beckens zurückzuführen, die wegen der Denervation der Vasa deferentia und fehlenden Transportes von Samenflüssigkeit in

die Urethra, genau wie die retrograde Ejakulation zur Zeugungsunfähigkeit führt (60).

Eine große Zahl von Diabetikern klagt über eine Erektionsunfähigkeit, die Impotentia coeundi. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken bei den einzelnen Autoren zwischen 30 % und 60 % (81, 176, 217, 218, 227). Das Problem bei der Diagnose und Behandlung dieses Phänomens liegt zum einen in der Komplexität der ablaufenden Vorgänge und zum anderen in der daraus resultierenden Vielfältigkeit der möglichen Schädigungen, die sowohl im psychischen als auch im metabolischen, endokrinologischen, cardiovasculären und nervalen Bereich liegen können.

Die auf diabetogene Nervenschädigungen zurückzuführende Impotenz beginnt allmählich und zeigt einen schleichenden Verlauf über 6 Monate bis zu 2 Jahren, wogegen die häufig psychogene Impotenz eher abrupt einsetzt (60) und eine gewisse Periodizität aufweist. Ferner sind bei der auf organischen Veränderungen beruhenden Form der Impotenz sowohl die morgendlichen Erektionen (143) als auch das Schmerzgefühl bei Druck auf den Hoden (41, 200) reduziert oder gar abwesend. Sind andere Zeichen der autonomen Polyneuropathie vorhanden, so mag dies als Hinweis auf die organische Ursache der Erektionsunfähigkeit gedeutet werden (86).

II.1.3 Cardiovasculäres System

II.1.3.1 Orthostatische Hypotonie

Der Wechsel von der horizontalen zur vertikalen Lage führt zur Ansammlung venösen Blutes in den venösen Gefäßen des Abdomens und der Beine (139) und somit zu einer Verminderung des Zentralen Venendruckes und der cardialen Auswurfleistung. Der normalerweise eintretende Kompensationsmechanismus zur Aufrecht-

erhaltung des Blutdruckes umfaßt die Steigerung der Herzfrequenz und eine periphere Vasoconstriction. Diese reflektorischen Reaktionen werden durch die Rezeptoren des Sinus caroticus und des Aortenbogens vermittelt (59, 128). Werden diejenigen Nervenfasern geschädigt, die normalerweise die Vasoconstriction im Splanchnicus-Gebiet steuern (24, 130, 146, 202), wie etwa im Falle einer Rückenmarksverletzung oberhalb Th 6, wie bei Sympathectomie (260) oder durch autonome Polyneuropathie, so resultiert eine orthostatische Hypotonie (59, 162, 246). Diese ist willkürlich definiert als ein systolischer Blutdruckabfall von 30 mm Hg und mehr, jedoch können auch Druckdifferenzen von über 50 mm Hg auftreten. Niedriger Blutdruck während des Stehens wurde sogar bei im Sitzen oder Liegen nachgewiesener Hypertonie gefunden (62). Manche der Patienten weisen keinerlei Symptome der Hypotonie auf. Fällt jedoch der systolische Blutdruck auf Werte unter 70 mm Hg ab, dann treten allgemeine Beschwerden auf, wie Schwindel, Sehstörungen und Schwächegefühl, welche bis zur Ohnmacht führen können. Diese Symptome können durch die Wirkung des Insulins verstärkt werden (5, 61, 104, 186, 203), möglicherweise durch Vasodilatation (4) und verminderten venösen Rückfluß (202) oder durch eine veränderte Kapillarpermeabilität mit Reduktion des Plasmavolumens (120).

Die Hypotonie kann auch betont werden durch eine verminderte Reninsekretion im Stehen, verursacht durch eine Schädigung der sympathischen Fasern zum juxtaglomerulären Apparat der Nieren (44, 55). Auch erniedrigte Plasma-Noradrenalin-Spiegel können dabei eine Rolle spielen (53, 54, 67, 69, 195).

Die Reaktion des Körpers auf diesen pathologischen Blutdruckabfall besteht in einer beträchtlichen Beschleunigung der Herzfrequenz. Ist die Nervenschädigung jedoch schon soweit fortgeschritten, daß auch die sympathischen cardialen Neuronen beeinträchtigt sind, so ist die Tachycardie geringer ausgeprägt (18, 89, 162).

II.1.3.2 Ruhetachycardie

Die Herzfrequenz wird beim Gesunden reguliert von dem Zusammenspiel des Sympathicus und des Parasympathicus (149). Im Verlauf der Nervenschädigung durch den Diabetes mellitus scheint zuerst der Vagus betroffen zu werden (50, 158, 211), wodurch es zu Ruheherzfrequenzen von bis zu 130 Schlägen/min kommen kann (204). Fallen später auch die Einflüsse der sympathisch-accelerierenden Fasern fort, so findet sich eine stabile Herzfrequenz von ca. 90 - 100 Schlägen/min (93, 146, 194, 204, 257). Das Herz erscheint dann denerviert, das herzeigene Rhythmuszentrum schlägt unbeeinflußt von autonomer Innervation (139, 161, 231). Diese Herzfrequenz wird auch als "Intrinsic Heart Rate" (143) bezeichnet und die Situation ist vergleichbar der des transplantierten (139, 232) oder des pharmakologisch mittels Atropin und Propanolol (141) oder chirurgisch denervierten Herzens (232).

Diabetiker weisen im Kollektiv eine erhöhte Ruhe-Herzfrequenz auf (86, 87, 93, 94, 139, 150, 209). Damit erweist sich die Messung allein der Herzfrequenz als Parameter für eine autonome Polyneuropathie als unrealistisch (60, 62).

II.1.3.3 Herzschlagvariation

Der N. vagus beeinflußt nicht nur langfristig die Herzfrequenz, sondern auch die kurzfristige Variation von einem Herzschlagabstand zum nächsten ("beat-to-beat"-Variation). Dieses Phänomen, seit langem unter dem Namen "respiratorische Arrythmie" bekannt, erweist sich als viel komplexer als ursprünglich angenommen worden war. Nicht nur die Änderungen der thorakalen

Druckverhältnisse, des venösen Zuflusses und der linksventrikulären Auswurfleistung als Folge von In- und Exspiration tragen zur Variation der Herzschlagfolge bei, sondern auch die körpereigenen Mechanismen zur Aufrechterhaltung von Blutdruck und Temperatur (121, 221, 222, 225). Diese zyklischen Variationen der Herzfrequenz sind abhängig von einer intakten vagalen Innervation des Herzens, wie Messungen am chirurgisch (139, 232) oder pharmakologisch denervierten Herzen zeigen. Dabei wird die Herzschlagvariation nach intravenöser Injektion von Atropin vermindert, nicht jedoch nach Propanolol (200, 257). Weiterhin wird die Schwankung der Herzfrequenz reduziert bei Tachycardie, mit zunehmendem Alter (75), bei Herzversagen und nach intracraniellen Läsionen (257). Da dieser Effekt auch im Rahmen der diabetischen autonomen Polyneuropathie auftritt (18, 50, 56, 100, 103, 164, 199, 200, 257) und die Herzschlagvariation einen relativ einfach zu messenden Parameter der vagal-cardialen Funktion darstellt, bildet die Quantifizierung der "beat-to-beat"-Variation die Basis für eine große Anzahl neuer Untersuchungsverfahren (3, 21, 22, 93, 103, 118, 121, 129, 191, 204, 209, 226, 250, 259, 261; siehe auch Kapitel II.2) unter anderem auch für diese Arbeit.

II.1.3.4 Verlust der cardialen Schmerzempfindung / Schmerzloser Herzinfarkt

Schmerzen im Herzbereich, wie sie durch Infarkte und pectanginöse Attacken ausgelöst werden, haben eine nicht zu unterschätzende diagnostische Bedeutung. Sie werden durch afferente, viscerale Fasern vermittelt, die die sympathische Innervation des Myo- und Pericardiums begleiten. Bei Diabetikern treten schmerzlose Herzinfakte in größerer Häufigkeit auf als bei anderen Patientenkollektiven (32), und es wurde von der Schädigung autonomer Nervenfasern bei solchen Patienten, die an schmerzlosen Herzinfarkten verstarben, berichtet (47b). Möglicherweise trägt dieses Phänomen zur erhöhten Mortalität der Diabetiker bei. Jedoch gibt es auch Vermutungen, wonach abnorme cardio-vasculäre Reflexe für einige dieser Todesfälle verantwortlich zu machen seien (61, 88, 205).

II.1.3.5 Weitere autonome Funktionen

II.1.3.5.1 Thermoregulation

Die Körperkerntemperatur wird von hypothalamischen Rezeptoren gemessen, die ihrerseits wieder die Aktivität von Sudo- und Vasomotoren regeln. Dieselbe Funktion ist aber auch über Reflexbögen direkt abhängig von der Hauttemperatur (60, 139).

Werden die betreffenden Nervenfasern geschädigt, so verliert die Haut die Fähigkeit der Schweißbildung und die denervierten Arteriolen reagieren nicht mehr auf Änderungen der Körper- oder der Umgebungstemperatur. In ausgeprägten Fällen resultiert eine Beeinträchtigung der Körper-Thermoregulation (60, 62).

A. Sudomotoren

Wird die efferente sympathische Innervation der ekkrinen Schweißdrüsen gestört, so resultiert im betroffenen Körperareal eine reduzierte Schweissekretion bis hin zur kompletten Anhidrose (98, 160). Diese im Rahmen der diabetogenen autonomen Polyneuropathie vorkommende Schädigung betrifft vermutlich die postganglionären Neuronen (11). Die Anhidrose findet sich vorwiegend an der unteren Körperhälfte, besonders an den Füßen und Beinen, seltener auch an den Armen (11, 139). Die betroffene Haut neigt dazu, kleine Risse zu bilden, die sich später infizieren und so zum Beispiel einen Teilaspekt des "diabetischen Fußes" darstellen.

Die im Gegensatz dazu vorkommende Hyperhidrose der oberen Körperhälfte wird als Kompensationsversuch der verminderten Wärmeabgabe über die unteren Körperregionen verstanden (112). Die Symptome bestehen in nachhaltigem Schwitzen, besonders bei körperlicher Anstrengung, bei warmem Wetter und während der Nachtruhe (62) und sie können leicht mit Anzeichen der Hypoglykämie verwechselt werden (60). Mehrere Nachweismethoden stehen zur Verfügung (11, 110, 112, 123, 164, 197, 200). Werden die betreffenden Patienten einer verstärkten Wärmezufuhr ausgesetzt, so steigt die Rektaltemperatur stärker als bei Normalpersonen an (2). Auch bei oder nach der Einnahme von Mahlzeiten können regelrechte Schwitzattacken auftreten, die vornehmlich Gesicht, Kopf und Hals betreffen (2, 253) und möglicherweise das Resultat falscher Nervenregeneration nach Schädigung der Speicheldrüseninnervation darstellen.

B. Vasomotoren

Wie schon ausgeführt, reagiert der Körper auf lokale oder generalisierte Temperaturänderungen mit Eng- oder Weitstellung entsprechender Gefäße (139). Diese Fähigkeit kann Patienten

mit diabetischer autonomer Neuropathie verloren gehen (2, 146, 177, 218, 234, 248).

Eine abnormale Vasoconstriction kann das Ergebnis einer Hypersensitivität der denervierten Arteriolen gegenüber Kälte oder Catecholaminen darstellen (10, 146, 177). Die Patienten klagen über kalte Füße, aber durch die Grundkrankheit bedingte Gefäßveränderungen müssen auf jeden Fall berücksichtigt werden.

Abnormale Vasodilatation ist ein Indiz für das Fehlen der vasoconstrictorischen Innervation. Wird der Körper einer niedrigen Temperatur ausgesetzt, so fehlt bei einigen Patienten die entsprechende vasoconstrictorische Reflexantwort (177, 189, 218). Der normalerweise vorhandene Temperaturgradient (Zehen sind kälter als Finger) wird umgekehrt (Zehen jetzt wärmer als Finger), ein Phänomen, das auch bei bilateraler Sympathectomie beobachtet werden kann (177, 202). Auch hier sind zusätzliche Schädigungen der Gefäße durch die Grundkrankheit zu beachten.

II.1.3.5.2 Unbemerkte Hypoglykämie

Die normale Körperreaktion auf einen Abfall des Blutzuckerspiegels wird unterteilt in eine erste parasympathische Phase mit Bradycardie und milder Hypotonie und in eine nachfolgende sympathische Phase mit Symptomen wie Angst, Zittern und Herzklopfen, die auf einen vermehrten Catecholaminausstoß hindeuten. Dies veranlaßt den Patienten normalerweise, Maßnahmen zur Bekämpfung der Hypoglykämie zu ergreifen (247). Zwischen diesen beiden Phasen eingeschaltet findet sich oft ein Stadium verminderter geistiger Aufmerksamkeit mit Symptomen wie Müdigkeit und vermehrtem Gähnen.

Patienten mit autonomer Neuropathie gehen unter Umständen ihrer alt-bekannten Warnsignale verlustig. Sie klagen dann über eine Änderung der Art ihrer Hypoglykämieattacken, bei denen der Obergang vom Wohlbefinden zur Verhaltensänderung oder gar zur Bewußtlosigkeit schneller vonstatten geht (8, 155, 168, 247).

Mögliche Erklärungsmechanismen liegen in der Verminderung der Vagus-vermittelten Glucagon-Sekretion auf den hypoglykämischen Stimulus oder in dem gänzlichen Fehlen dieser Antwort (166). Dies wird als Zeichen einer autonomen Neuropathie gedeutet (46). Des Weiteren ist eine verminderte Catecholaminausschüttung bei Patienten mit dieser Nervenschädigung beobachtet worden (247), welche aber vermutlich in der Wirkung hinter dem fehlenden Glucagonanstieg zurücksteht.

Auch bestehen Verwechslungsmöglichkeiten zwischen der Bewußtseinstrübung durch Hypoglykämie und jener durch orthostatische Hypotonie (60), besonders dann, wenn letztere durch Insulinzufuhr verstärkt wird (185, 186, 203).

II.1.2.5.3 Pupillenmotorik

Seit langem sind Veränderungen der Pupillenmotorik als Bestandteil des Schädigungsmusters der diabetogenen autonomen Polyneuropathie bekannt (140, 212, 218). Diese Veränderungen verursachen im allgemeinen keine Beschwerden und bestehen aus einem verminderten Pupillendurchmesser, besonders im Dunkeln, sowie verlangsamten oder fehlenden Reflexreaktionen auf einfallendes Licht (119, 236); ein echtes Argyll-Robertson-Phänomen (verminderte oder aufgehobene Pupillen-Lichtreflexe bei erhaltener Konvergenz-Reaktion) ist jedoch eine Seltenheit.

In neuerer Zeit wird versucht, die sogenannte "Mydriase-Geschwindigkeit" - jene Geschwindigkeit, mit der sich die Pupille nach Einfall eines definierten Lichtblitzes wieder erweitert - als Mittel zur Einschätzung der sympathischen Anteile der autonomen Polyneuropathie zu verwenden (57, 58). Die Geschwindigkeitsmessungen erfolgen mit dem Infrarot-Pupillometer.

Die Pupillenreaktion auf Metacholin-Augentropfen, die auf eine defekte parasympathische Innervation der Iris bei Diabetikern hindeuten kann (235), ist leider nur ein ungenauer Test und kein geeigneter Parameter für die Beurteilung einer generalisierten autonomen Neuropathie (124).

II.2 Diagnostik der autonomen Polyneuropathie des cardiovasculären Bereiches

Nachdem bis zum Beginn der siebziger Jahre keine geeigneten Untersuchungsmethoden vorhanden waren, welche es gestatteten, die Funktion des autonomen Nervensystems verläßlich und einfach zu überprüfen, wurden in der letzten Dekade verstärkte Anstrengungen unternommen, diesem Mißstand abzuhelfen. Eine große Gruppe neuer Testverfahren wurde entwickelt, welche nicht invasiv, einfach durchzuführen und reproduzierbar sind (siehe Tabelle A 20). Die meisten dieser Untersuchungsmethoden konzentrieren sich auf die cardiovasculären Reflexe und Regulationsmechanismen, weil sich dort mit Hilfe zweier einfach meßbarer Parameter - der Herzfrequenz und des Blutdruckes bzw. deren Veränderungen - Rückschlüsse auf die Intaktheit des autonomen Nervensystems ziehen lassen.

II.2.1 Untersuchungen, die sich auf die Messung von Änderungen der Herzschlagfolge stützen

II.2.1.1 Vorbemerkungen

Eine Untergruppe dieser Methoden basiert auf der Messung der Änderung der Herzschlagfolge, die auch "respiratorische Arrhythmie" genannt wird, weil sie bei tiefer Atmung verstärkt auftritt. Wie im Vorhergehenden aber bereits ausgeführt (siehe Kap. II.1.3.3), ist diese Bezeichnung ungenau. Wir ziehen deshalb Begriffe wie "Herzschlagvariation" oder "beat-to-beat-Variation" vor.

Eine ganze Reihe verschiedener statistischer Methoden wurde entwickelt zur Berechnung der Herzschlagvariation; sie werden

im Einzelnen abgehandelt im Kapitel Statistik (Kap. III.6.1).

Da durch pharmakologische Experimente nachgewiesen werden konnte, daß die Variation der Herzschlagfolge bei Blockierung des N. vagus deutlich reduziert wird (60, 90, 161, 200, 257) und da weiterhin durch viele Arbeiten die Vermutung nahegelegt wird, daß der Vagus - vermutlich aufgrund seiner größeren Länge und seiner geringeren Gesamtmasse - zeitlich vor dem Sympathicus meßbare Schädigungen aufweist (18, 50, 158, 211), erschien es nur logisch, die Variationsbreite der Herzschlagfolge als Meßparameter für die Integrität des autonomen Nervensystems zu wählen. Auch wurde versucht, Untersuchungssituationen zu schaffen, die eine größtmögliche vagale Aktivität zur Folge hatten, wobei man hoffte, eine Beeinträchtigung der parasympathischen Funktion um so eher und um so genauer feststellen zu können. Diese Oberlegungen führten daher zu folgenden Tests:

II.2.1.2 Herzschlagvariation im Liegen bei ruhiger Atmung

Die einfachste Möglichkeit ist zweifellos die Messung der "b e a t - t o - b e a t" - V a r i a t i o n i m L i e g e n , bei ruhiger Atmung. WHEELER und WATKINS (257) beschäftigten sich 1973 als Erste mit dieser Methode. Sie wiesen nach, daß die Herzschlagvariation bei Kontrollpersonen und Diabetikern ohne Zeichen der autonomen Neuropathie keine signifikanten Unterschiede zeigt, während Diabetiker mit autonomer Polyneuropathie deutlich erniedrigte Meßwerte aufweisen. Gleiche Befunde wurden von anderen Autoren berichtet (7, 22, 56, 80, 103, 118, 121, 138, 164, 199, 200, 204, 226, 261). Später konnte eine reduzierte "beat-to-beat"-Variation bereits

bei Diabetikern ohne Zeichen der Neuropathie nachgewiesen werden, ein Zeichen dafür, daß die vagale Schädigung weiter verbreitet sein kann, als es klinische Symptome vermuten lassen (121, 191). FRASER (103) fand sogar pathologische Meßwerte bei Diabetikern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Obwohl BENNETT dem widersprach (18), konnten sich eine ganze Reihe von Autoren von der Abnahme der Herzschlagvariation bei Gesunden mit zunehmendem Alter überzeugen (56, 118, 138, 199).

Zur Messung der Herzschlagabstände wird entweder eine elektronische Apparatur (Arrhythmie-Computer) verwendet (56) oder die Herzschlagintervalle werden mit einem Maßstab auf einem EKG-Papier ausgemessen (129, 244). PFEIFFER wies die Reproduzierbarkeit der Methode nach (209). Man errechnet aus den ermittelten Intervallen deren Mittelwert und Standardabweichung und erhält somit ein Maß für den mittleren Herzschlagabstand (entsprechend der Herzfrequenz) und die Herzschlagvariation.

GUNDERSEN und NEUBAUER modifizierten diese Methode. Sie verwendeten als statistische Größe nicht die Standardabweichung, sondern die MSSD (Mean Sqare Successive Difference), also den Durchschnittswert der Quadrate der aufeinanderfolgenden Herzschlagdifferenzen (121). Genaueres ist dem Kapitel "Berechnungsmethoden anderer Autoren" (Kap. III.6.1) zu entnehmen.

II.2.1.3 Herzschlagvariation im Sitzen bei ruhiger Atmung

BENNETT und Mitarbeiter untersuchten 1977, ob sich mittels Analyse der Herzschlagvariation i m S i t z e n Unterschiede zwischen Diabetikern mit und ohne autonome Polyneuropathie finden lassen. Sie konnten jedoch keine signifikanten Differenzen nachweisen (21).

II.2.1.4 Herzschlagvariation im Stehen bei ruhiger Atmung

MURRAY et al. beschrieben 1975 (191) die Messung der Herzschlag variation a m s t e h e n d e n , ruhig atmenden Patienten. Als statistischen Parameter verwendeten sie die Standard-Abweichung der Herzschlagabstände, die sie durch einen Arrhythmie-Computer ermitteln ließen. Vor Meßbeginn mußten die Probanden etwa 10 Minuten lang ruhig stehen, um orthostatische Effekte auszuschließen. Der Computer ist genauer von NEILSON und VELLANI 1972 beschrieben worden (196). Mit diesem Verfahren konnten sowohl die Altersabhängigkeit dieser Standardabweichung, als auch ein Unterschied der Meßwerte von Diabetikern o h n e autonome Neuropathie und von Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Zwischen Gesunden und Diabetikern m i t autonomer Nervenläsion fanden sich erstaunlich große Unterschiede (63), trotz ähnlicher Herzfrequenzen (49).

Die untere Grenze des $\pm$ 2 Standardabweichungen umfassenden Bereiches der Normalpersonen wurde als Unterscheidungslinie zwischen den pathologischen und den nicht-pathologischen Herzschlagvariationen definiert. Bei der getrennten Beurteilung zweier unterschiedlicher Altersgruppen ergaben sich somit folgende Werte:

- Untere Normgrenze der Herzschlagvariation bei Probanden jünger als 35 Lebensjahre: 35 msec
- Untere Normgrenze der Herzschlagvariation bei Probanden älter als 35 Lebensjahre: 15 msec

Da die Herzschlagintervalle in msec angegeben werden, ergibt sich bei der Berechnung ihrer Standardabweichung, der Herzschlagvariation, auch deren Dimension in msec.

Von 42 jungen Diabetikern o h n e klinische Neuropathie wiesen mehr als die Hälfte Herzschlagvariationen unterhalb dieser unteren Normgrenze der Kontrollpersonen auf, während alle

19 Diabetiker m i t klinischen Zeichen der autonomen Schädigung eine pathologische Herzschlagvariation zeigten (49).

Von BENNETT wurde die Behauptung aufgestellt, die Methode werde auch von nicht vagalen Faktoren beeinflußt (21). Demgegenüber konnten EWING und CAMPBELL die Herzschlagvariation durch Injektion von Atropin, nicht aber von Propanolol entscheidend erniedrigen (49, 91). Sie werteten dies als Beweis einer maßgeblichen vagalen Komponente und als Entkräftung der BENNETT'schen These.

BENNETT wiederum konnte in seiner Arbeit (21) keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern mit und ohne autonomer Neuropathie feststellen. Auch fand er nur eine mäßige Verbindung zwischen der Baroreflexsensitivität (siehe Kap. II.2.1.8, Pharmakologische Experimente) und seinen Meßergebnissen. In einer späteren Arbeit wies er nochmals darauf hin, daß nach seinen Studien die Untersuchung im Liegen jener im Stehen vorzuziehen sei (22).

II.2.1.5 Herzschlagvariation in Abhängigkeit von der Atemfrequenz

Aus der bekannten Atemabhängigkeit der Herzschlagvariation und aus dem oben zum Thema der vagalen Stimulation Gesagten (Kap. II.2.1.1) ergab sich die Notwendigkeit, experimentell zu überprüfen, welche Atemtiefe und -frequenz eine maximale parasympathische Aktivität und eventuell die am deutlichsten meßbare neuropathische Abnahme der "beat-to-beat"-Variation zur Folge hat. Daraus resultieren die folgenden drei Untersuchungsmethoden:

A. Herzschlagvariation bei einem tiefen Atemzug

BENNETT und Mitarbeiter untersuchten 1978 die oben umrissene Fragestellung der Atemabhängigkeit der Herzschlagvariation. Eines ihrer Experimente bestand in der Ausführung einer einzigen maximalen Inspiration mit anschließender maximaler Exspiration durch den Probanden, wobei die Differenz zwischen größter und kleinster Herzfrequenz während des Manövers als Bewertungsgröße verwendet wurde (22). Es konnte gezeigt werden, daß diese Atemtechnik bei Nicht-Diabetikern Herzschlagvariationen erzeugt, die denen bei einer Frequenz von 6 Atemzügen pro Minute vergleichbar sind, daß jedoch die Änderung der Herzschlagfolge - also die Herzschlagvariation - bei Diabetikern mit der ersten Methode eindeutig größer ausfiel ($p < 0{,}001$). Weitere Untersuchungen mit Hilfe dieser Methode sind nicht bekannt.

B. Herzschlagvariation bei 6 Atemzügen/Minute

Dies ist wohl die am häufigsten verwendete Untersuchungstechnik mit tiefer Atmung (63, 84, 129, 146, 209, 246, 254, 259, 261). Der Proband liegt auf dem Rücken und atmet mit einer Frequenz von ca. 6 Atemzügen/Minute tief ein und aus. Als Meßgröße wird die Differenz zwischen der kleinsten und der größten Herzfrequenz verwendet, wobei Frequenzunterschiede von 15 Schlägen/Minute als normal und von 10 Schlägen/Minute als absolut pathologisch angesehen werden (60).

WATKINS (254) definierte seine Grenzwerte als normal oberhalb von 12 Schlägen/Minute und als pathologisch unterhalb von 9 Schlägen/Minute und fand eine reduzierte Herzschlagvariation bei 84 % seiner diabetischen Probanden mit klinischen Zeichen der autonomen Polyneuropathie. Alle übrigen wiesen Grenzwerte auf. FEKETE (100) untersuchte 26 Diabetiker mit dieser Methode.

Bei 11 von ihnen (42 %) zeigte sich eine verminderte Herzschlagvariation; dieses Ergebnis deckt sich mit dem von NEUBAUER (199).

Eine neuere Modifizierung der Methode besteht in der Berechnung des Exspirations/Inspirations-Quotienten, d. h. des arithmetischen Mittels der längsten Herzschlagintervalle bei Exspiration dividiert durch das arithmetische Mittel der kürzesten Herzschlagintervalle bei Inspiration (244, 246). WIELING legte in einer Arbeit über 133 gesunde Probanden die Normalwerte dieser Berechnungsmethode fest (259).

BENNETT fand eindeutige Unterschiede zwischen Diabetikern mit und ohne autonomer Neuropathie (21), ähnliche Resultate erzielten HILSTED (129), SUNDKVIST (246) und YOUNG (261). PFEIFFER untersuchte die Abhängigkeit der Herzschlagvariation von verschiedenen Atemfrequenzen (5, 8, 10, 12, 15, 18, 20 Atemzüge/Minute) und beobachtete eine abnehmende "beat-to-beat"-Variation mit zunehmender Atemfrequenz (maximale Varianz bei ca. 5 Atemzügen/Minute). Bei dem Vergleich verschiedener Kollektive wies er signifikante Unterschiede der Herzschlagvariation bei Gesunden, bei Diabetikern o h n e und bei Diabetikern m i t Zeichen der autonomen Polyneuropathie nach.
GUNDERSEN wies die Abnahme der Herzschlagvariation mit der Zunahme der Diabetes-Dauer nach (121); verschiedene andere Autoren bestätigten die Reproduzierbarkeit der Methode (129, 209, 259). CLARKE ist der Auffassung, daß diese Untersuchungstechnik wesentlich empfindlicher sei, als jene bei ruhiger Atmung (63).

C. Herzschlagvariation bei 12 und mehr Atemzügen/Minute

Sowohl BENNETT (22) als auch PFEIFFER (209) sind der Meinung, daß die Messung der Herzschlagvariation bei 12 oder mehr Atemzügen/Minute keine Vorteile gegenüber niedrigeren Atemfrequenzen bietet.

II.2.1.6 Herzschlagveränderungen beim Übergang vom Liegen zum Stehen

Beim Aufrichten aus der horizontalen in die vertikale Körperlage sammelt sich das Blut im Bein- und Abdominalbereich; der aus der verminderten Füllung des Herzens resultierende Blutdruckabfall wird normalerweise sofort durch Vasoconstriction und Tachycardie kompensiert (139). Bei genauerer Analyse der Vorgänge fällt auf, daß nach dem Aufstehen bei jedem Menschen eine Verkürzung der Herzschlagintervalle erfolgt (Tachycardie), die ihren Scheitelpunkt etwa um den 15. Herzschlag erreicht. Darauf folgt eine Verlängerung der Herzschlagintervalle mit einem Maximum um den 30. Herzschlag (Bradycardie). EWING und Mitarbeiter berechneten daraus den 30/15-Quotienten (89), den sie als normal bei Werten größer als 1,03 und als pathologisch bei Werten unter 1,00 definierten. Die dazwischenliegenden Meßwerte bezeichneten sie als Grenzwerte. Sie wiesen zum einen nach, daß diese Reaktion durch i.v.-Injektion von Atropin, nicht jedoch durch Propanolol vermindert werden kann, also vermutlich vagusvermittelt ist. Dieser Befund konnte von SUNDKVIST bestätigt werden (245). Zum anderen zeigten EWING et al. die Reproduzierbarkeit dieser Untersuchungstechnik sowie deren Unabhängigkeit von Alter und Ruheherzfrequenz auf (49, 89). Obwohl WIELING und Mitarbeiter eine eindeutige Alters-

abhängigkeit fanden (259), deckten sich ihre Normalwerte ungefähr mit denen von EWING (89).

Bei Diabetikern mit klinischen Zeichen der autonomen Polyneuropathie läßt sich eine verminderte Reflexantwort mit nur langsam sich entwickelnder Tachycardie oder überhaupt keine Reaktion der Herzfrequenz nachweisen (49, 89).

LLOYD-MOSTIN et al. meldeten Zweifel an der Vagus-Abhängigkeit dieser Reaktion an; sie verminderten diese orthostatischen Veränderungen mittels Propanolol (161).

BENNETT et al. (18) unterteilten die von ihnen untersuchten Diabetiker nach Messungen des Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens in 4 Gruppen:

1. Solche mit normaler Reaktion (siehe oben)
2. Solche mit verlängerter Tachycardiephase nach initialem Blutdruckabfall (vermutlich aufgrund des Verlustes der vagalen Reflexe und der teilweisen Schädigung der Vasoconstrictoren-Reaktion)
3. Die dritte Gruppe wies eine massive Tachycardie und einen eindeutigen Blutdruckabfall auf (Die Ursache wird in einem verstärkten Sympathicus-Einsatz gesehen, da sowohl vagale Reflexe als auch Vasoconstrictoren ausgefallen sind)
4. Bei der vierten Gruppe ist auch der Sympathicus geschädigt, so daß es ohne Entwicklung einer kompensatorischen Tachycardie zur manifesten orthostatischen Hypotonie kommt

McB. PAGE und WATKINS (204) warnen jedoch davor, aufgrund solcher Untersuchungen genauere anatomische Lokalisationen für die Schädigung anzugeben.

Die Verminderung der Reaktion auf den Lagewechsel, die sowohl BENNETT (18) als auch EWING (89) bei Diabetikern mit Zeichen der Neuropathie angegeben hatten, wurde auch von anderen Autoren bestätigt (226, 246). Bei einer Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-I-Diabetes konnte KOEPP (130) keine solche Schädigung nachweisen. YOUNG fand Veränderungen bei 10 seiner 79 jugendlichen Diabetiker (Altersspanne 16 bis 19 Jahre) (261).

II.2.1.7 Herzfrequenzveränderungen durch das Valsalva-Manöver

Dieser Vorgang, der zuerst 1707 von Antonio Maria VALSALVA, Anatom und Chirurg in Bologna, beschrieben worden war, diente ursprünglich dem Druckausgleich über die Tuba Eustachii. Dabei wird durch Anheben der Zunge und des weichen Gaumens der Austritt der Luft aus Mund und Nase verhindert und gleichzeitig mit Hilfe der Exspirationsmuskulatur im Larynx-Pharynx-Thorax-Bereich ein Überdruck aufgebaut, der die Tuba Eustachii öffnet und das Mittelohr belüftet. Die physiologischen Vorgänge sind äußerst komplex und können in 4 Phasen unterteilt werden:

- Zuerst erfolgt ein kleiner arterieller Druckanstieg, ausgelöst durch die intrathoracale Kompression der Aorta (Phase 1).

- In der 2. Phase fallen der systolische und der diastolische Blutdruck ab, da der venöse Zustrom zum Herzen durch den vermehrten intrathorakalen Druck vermindert wird. Nach ca. 5 Sekunden ist dieser Abfall beendet; anschliessend führt eine Vasoconstriciton eventuell wieder zu einem leichten Blutdruckanstieg. Als reflektorische Reaktion auf den Blutdruckabfall steigt die Herzfrequenz an.

- In der 3. Phase, 1 - 2 Sekunden nach Wiederherstellung normaler intrathorakaler Druckverhältnisse fällt in Analogie zur 1. Phase der Blutdruck etwas ab, da die Aorta nicht mehr komprimiert wird.

- In der 4. Phase schließlich steigt der systolische Blutdruck wieder an, da jetzt Blut vermehrt in das noch vasoconstringierte arterielle Gefäßsystem strömt; reflektorisch fällt die Herzfrequenz ab (139).

Nach der inzwischen wohl gebräuchlichsten Methode des Valsalva-Manövers bläst der Patient in ein Manometer-Mundstück, wobei für ca. 15 Sekunden ein Druck von 40 mm Hg aufgebaut werden muß. Dabei wird das EKG kontinuerlich registriert (83).

Die Reaktionen der Herztätigkeit können durch i.v.-Injektion von Atropin vermindert werden (156), Propanolol hat keinen Effekt (240). Der Blutdruckanstieg dagegen kann nur durch sympathische und parasympathische Blockierung reduziert werden (152). BENNETT (19) bezweifelte zwar, daß die Veränderungen der Herzfrequenz nur auf vagale Einflüsse zurückzuführen sind, ELISBERG (83) konnte jedoch zeigen, daß die Herzschlagvariationen Aufschluß geben über die hämodynamischen Ereignisse und als Meßparameter geeignet sind.

Eine abnorme Reaktion während des Valsalva-Versuches wurde bei Diabetikern von einer ganzen Reihe verschiedener Untersucher bestätigt (86, 136, 193, 231, 261); sie besteht im allgemeinen in einem langsamen Abfall des Blutdruckes während und einem ebenso langsamen Anstieg nach dem Manöver. Herzfrequenzschwankungen treten nicht auf (63). SHARPEY-SCHAFER (231) fand bei 337 diabetischen Patienten einer Poliklinik 20 % pathologische Ergebnisse. Er fühlte dabei nur den Puls.

LEVIN führte 1966 den "Valsalva-Quotienten" ein (157) und definierte ihn als das Verhältnis der maximalen Herzfrequenz

während, zur minimalen Herzfrequenz nach dem Valsalva-Manöver. Seine Normalwerte gab er mit 1,50 und größer an. BENNETT et al. (22) bestätigten diese Angaben und fanden erniedrigte Werte bei 24 (50 %) von 48 Diabetikern; ähnliches berichtete LOW (164).

EWING und Mitarbeiter (49, 86) ermittelten andere Normwerte; die Mehrzahl ihrer diabetischen Probanden wies Valsalva-Quotienten unter 1,2 auf. Dies führte zu einer Neufestlegung der Grenze zum Pathologischen bei 1,10 und der Grauzone zwischen 1,11 und 1,20. BHATIA und HAGUE (26, 124) bestätigten diese Auffassung. Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde von BALDWA und EWING bestätigt (7).

LLOYD-MOSTIN fand bei 13 Patienten mit autonomer Polyneuropathie erniedrigte Meßwerte (161), HOLPER bei 17 von 92 (136). Ähnliches berichteten andere Autoren (86, 193, 226, 246). FRASER entdeckte sogar pathologische Meßwerte bei einem neudiagnostizierten erwachsenen Diabetiker (103).

HOLPER fand Hinweise auf die Abhängigkeit des Valsalva-Quotienten von der Diabetes-Dauer, nicht aber vom Alter (136). SCOTT et al. (228) berichteten von zwei neu-diagnostizierten Patienten, die im Verlauf einer Ketoacidose vorübergehend abnorme Meßwerte entwickelten, und deuteten diesen Befund als Hinweis auf die Beeinflußbarkeit der Untersuchungsergebnisse durch die aktuelle Stoffwechselsituation.

Bei der Untersuchung von 19 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus konnte KOEPP (150) keinen Unterschied zu Kontrollpersonen nachweisen; YOUNG et al. (261) entdeckten jedoch pathologische Reaktionen bei 4 von 79 Patienten dieser Altersgruppe.

Wie oben angegeben verstarben in dem von EWING (88) untersuchten Kollektiv 50 % der Probanden mit abnormen Meßwerten bei

Valsalva-Versuch oder isometrischer Kontraktionsübung innerhalb von 33 Monaten.

II.2.1.8 Andere Untersuchungstechniken

A. Subatmosphärischer Druck an der unteren Körperhälfte

Plaziert man die untere Körperhälfte in eine luftdichte Kammer und setzt sie subatmosphärischen Drucken aus, so erfolgt eine Kreislaufreaktion analog der bei Orthostase zur Aufrechterhaltung des durch Absacken des Blutes verminderten arteriellen Blutdruckes (Tachycardie und Vasoconstriction) (139). Nach dem Ende des Versuches strömt das Blut in das arterielle Gefäßbett ein und der Blutdruckanstieg führt zu einer vermutlich Vagus-vermittelten Reflexbradycardie (63). Diabetiker mit klinischen Zeichen der Polyneuropathie zeigen gewöhnlich eine Hypotonie während des Experimentes, aber der Test ist zeitaufwendig, schwierig und nur mit komplexen Apparaturen auszuführen (63). Es konnte keine Korrelation zwischen der Bradycardie nach dem Valsalva-Manöver und jener nach diesem Test festgestellt werden (22).

Dieser Versuch wird auch von der NASA (National Agency of Space Aviation der USA) im Rahmen der SPACELAB-Flüge verwendet, um unter den schwerelosen Bedingungen des Weltraumfluges orthostatische Dysregulationen zu erforschen (192).

B. Druck auf den Carotissinus

Dieser Versuch löst über eine Stimulation der Baroreceptoren eine vagale Reflexbradycardie aus (139). Bei Patienten mit einer diabetogenen autonomen Neuropathie fällt die Reaktion ver-

mindert aus (161). In Extremfällen kann die Reflexbradycardie zum Herzstillstand und zum Exitus letalis führen (198).

C. Geistige Konzentration

Die Durchführung von Rechenaufgaben, womöglich unter Zeitdruck, führt zu einer Sympathicus-vermittelten Tachycardie und Gefäßerweiterung des Unterarmes, vermutlich durch die Aktivierung cholinerg - vasodilatatorischer Nervenfasern (12, 28, 34, 136). 21 Diabetiker zeigten dieselbe Reaktion (20). Ähnliche Ergebnisse wurden erzielt von LLOYD-MOSTIN (161) und anderen (200). Eine Persistenz der cholinerg-vasodilatatorischen Funktion wurde bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie gefunden, bei denen andere autonome Funktionen bereits geschädigt waren (9, 70).

D. Herzschlagvariation beim Eintauchen des Gesichtes in Wasser

Das Eintauchen des Gesichtes in Wasser führt zu einer vagal vermittelten Bradycardie und einer Verminderung des Unterarmblutflusses; wird dabei nicht durch einen Schnorchel geatmet, sondern der Atem angehalten, ohne zu pressen, so fällt diese Reaktion wesentlich stärker aus. Die Herzfrequenz fällt um etwa 15 % und der Unterarmblutfluß vermindert sich um etwa 20 % (33, 125). Obwohl einige Autoren pathologische Reaktionen bei Diabetikern mit Zeichen der autonomen Polyneuropathie feststellen konnten (18, 20, 22), ist die Methode unangenehm, komplex und umständlich und bietet gegenüber einfacheren Untersuchungen keinen Informationszuwachs (63).

E. Pharmakologische Untersuchungsmethoden

Die Injektion von Phenylephrin führt zu einer peripheren Vasoconstriction, der resultierende Blutdruckanstieg löst über die Baroreceptoren und den Vagus eine Reflexbradycardie aus. Das Verhältnis des Herzfrequenzabfalls zum Blutdruckanstieg wird als Baroreflex-Sensitivität bezeichnet und als Maß für die Integrität des autonomen Nervensystems angesehen (19, 73, 116, 161, 164, 215, 237, 251).

LLOYD-MOSTIN (161) und andere Autoren (19, 21) konnten nachweisen, daß bei Schädigung des autonomen Nervensystems die Herzfrequenz-Reaktion wesentlich geringer ausfällt. BENNETT wies auf die gute Korrelation zwischen der Baroreflex-Sensitivität und dem Valsalva-Manöver in der Aufdeckung neuropathischer Schäden hin (19). LOW führt den von ihm beobachteten, übermäßigen Blutdruckanstieg auf eine Hypersensibilität der betroffenen Gefäße infolge deren Denervierung zurück (164).

Atropin und Propanolol können durch ihre blockierende Wirkung auf verschiedene Strukturen des autonomen Nervensystems dazu verwendet werden, Schädigungen innerhalb dieses Systems genauer zu lokalisieren (89, 90, 143, 161, 200, 209).

II.2.2 Untersuchungen, die sich auf Messung des Blutdruckes stützen

II.2.2.1 Blutdruckverhalten beim Übergang vom Liegen zum Stehen

Wie schon in Kapitel II.2.1.6 ausgeführt wurde, sammelt sich beim Aufstehen das venöse Blut in den Beinen und im Abdominalbereich; über Baroreflexmechanismen wird der Blutdruck mittels Vasoconstriction und Tachycardie aufrechterhalten (139). CLARKE betrachtet einen systolischen Blutdruckabfall von bis zu 10 mm Hg als normal, von 11 bis 19 mm Hg als grenzwertig und von mehr als 19 mm Hg als eindeutig pathologisch (63). LOW konnte eine orthostatische Hypotonie bei 7 seiner 16 Patienten mit peripherer Neuropathie aufzeigen (164). Ein ähnliches Ergebnis fand BENNETT bei 8 von 21 Diabetikern, von denen 16 Zeichen der autonomen Polyneuropathie aufwiesen (18). Dagegen litt nur 1 der 41 von SCHÖPPEN untersuchten Patienten an einer orthostatischen Hypotonie (226).

Die Untersuchungstechnik ist sicher sehr einfach (60), jedoch kann der Blutdruckabfall durch Herzversagen oder periphere Ödeme maskiert werden (45), so daß unter solchen Bedingungen andere Tests aussagekräftiger sind. Auch gehen in die orthostatische Regulation humorale Mechanismen wie Renin- und Catecholaminausschüttung ein, welche die Bewertung erschweren (226).

II.2.2.2 Blutdruckverhalten bei fortgesetzter isometrischer Kontraktion

Fortgesetzte isometrische Muskelkontraktion, wie sie zum Beispiel beim Faustschluß durchgeführt wird, führt zum Herzfrequenzanstieg und, da normalerweise keine Änderung des Vasomotorentonus auftritt (159), zum Blutdruckanstieg (68, 102, 127, 148, 195); der ursprüngliche Frequenzzuwachs ist vermutlich in einer Verringerung des Vagustonus begründet (31, 105). Ist dieser Mechanismus jedoch defekt, so kommt es zur sympathischen Stimulation des Herzens (179), eventuell sogar zur Vasoconstriction (166). Diese physiologischen Vorgänge werden bei dem - im anglikanischen Sprachbereich so genannten - "handgriptest" ausgenützt. Ein Dynamometer (208) wird vom Probanden solange wie möglich mit ca. 30 % seiner maximalen Faustschlußkraft - bis zu 5 Minuten - zusammengepreßt. Währenddessen wird der Blutdruck fortlaufend in 1-Minuten-Intervallen gemessen. Obwohl systolischer Blutdruck und Herzfrequenz ansteigen, wird gemeinhin der diastolische Blutdruckanstieg als nützlichster Meßparameter angesehen. Er wird bei Werten über 15 mm Hg als normal, bei 11 - 15 mm Hg als grenzwertig und darunter als pathologisch bewertet. Diabetiker mit den Zeichen der autonomen Polyneuropathie zeigen oft eine verringerte Reaktion auf isometrische Muskelkontraktionsübungen (86, 144); z.B. zeigte EWING dies bei 41 % seiner Probanden (86).

Bei willkürlich ausgewählten diabetischen Patienten fand HOLPER (136) pathologische Meßwerte bei 17 %, SCHÖPPER (226) bei 10 % des Kollektivs. YOUNG konnte bei der Untersuchung von 79 jugendlichen Diabetikern im Alter von 16 bis 19 Jahren keine pathologischen Befunde erheben (261). Bei einer Untersuchung ketoazidotischer Patienten entdeckte CAMPBELL keine abnormen Reaktionen und hält diese Untersuchung deshalb für unabhängig von der aktuellen Stoffwechselsituation (50).

FRASER fand keine Abweichungen von der Norm bei seinen neu diagnostizierten Patienten (103).

Der Test ist einfach durchzuführen; seine gute Reproduzierbarkeit wurde von PEARN und BULLOCK (208) bei 221 Normalpersonen nachgewiesen. Er ist jedoch abhängig von einem Gerät und von der Kooperation und der Anstrengungsbereitschaft des Patienten (63). Er wird von HOLPER (136) als weniger sensibel denn der Valsalva-Versuch eingeschätzt, von CLARKE als weniger empfindlich denn die Herzschlagvariation in Ruhelage (63). Er vermutet bei pathologischen Werten bereits ausgedehnte autonome Schädigungen.

II.2.2.3 Blutdruckreaktion auf das Anlegen subatmosphärischen Druckes an der unteren Körperhälfte

Dieser bereits oben (Kap. II.2.1.8, Abschnitt A) beschriebene Versuch führt im Bereich des autonomen Nervensystems bei geschädigten Diabetikern trotz Vasoconstriction am Unterarm zum Blutdruckabfall (23). Die Untersuchung ist jedoch zeitaufwendig und erfordert umständliche technische Apparaturen.

II.2.3 Abschlußbemerkung

Viele Autoren neigen dazu, ganze Testbatterien zu verwenden, um Schäden des parasympathischen und des sympathischen Nervensystems frühzeitig erfassen zu können. Die am besten beschriebene Kombination ist wohl die der Edinburgher Arbeitsgruppe um CLARKE, EWING und CAMPBELL (60, 140):

- Herzschlagvariation in Ruhelage
- Herz-Reaktion beim Aufstehen (30/15-Quotient)
- Valsalva-Manöver
- Blutdruckabfall beim Aufstehen
- Isometrische Kontraktionsübung ("handgrip-test")

II.2.4 Verlauf, Prognose und Behandlung der diabetogenen autonomen Polyneuropathie

Viele der klinischen Symptome der autonomen Neuropathie sind so schwer einzuordnen und so vieldeutig, daß die Ansichten über die Prävalenz des Leidens weit auseinander gehen. Wahrscheinlich sind jedoch asymptomatische Läsionen, wie die beschriebenen Untersuchungen vermuten lassen, weitaus häufiger, als bisher angenommen werden konnte. Einschneidende funktionelle Veränderungen können bei bisher symptomlosen Patienten zufällig anhand von Magen-Kontrastaufnahmen, Cholecystographien oder i.v.-Pyelographien entdeckt werden. Auch cardiale Innervationsdefekte werden immer häufiger bei Diabetikern gefunden, die bisher über keinerlei darauf hinweisende Beschwerden klagten.

Die Symptome entwickeln sich in keiner genau festgelegten Reihenfolge und kommen meist erst sehr spät zum Vorschein. Sie sind, was die autonome Polyneuropathie angeht, im allgemeinen langsam progredient und anscheinend nicht, oder nur sehr selten reversibel (186, 205). Abnorme Untersuchungsergebnisse bleiben pathologisch, oder sie verschlechtern sich weiter (88, 95, 167). Neuere Arbeiten, die dies in Zweifel ziehen (58), müssen mit Zurückhaltung beurteilt werden.

Einige Patienten werden von Symptomen seitens ihrer Magen- und Blaseninnervation und durch orthostatische Hypotonie schwer behindert und bieten so ein relativ gleichförmiges Bild der floriden autonomen Polyneuropathie (61, 245); hinzu kommen bei vielen Patienten weitere Schädigungen wie Retinopathie, Nephropathie und periphere Neuropathie. Letztere tritt oft vor oder zusammen mit der autonomen Nervenschädigung auf (43, 129, 164, 193, 146, 153, 154, 256, 257). Die von der Summe dieser Schädigung betroffenen Personen bieten ein bedauernswertes Erscheinungsbild (162); die Mortalität dieser Kranken ist hoch (88). Über die äußerst schlechte Prognose wurde schon ausführlich in der Einleitung gesprochen.

Die Behandlung der diabetogenen autonomen Polyneuropathie erweist sich oft als problematisch (60), vor allem deshalb, weil eine kausale Therapie bisher nicht möglich ist. Trotzdem können einige der quälenden Beschwerden mit medizinischer Hilfe zumindest gelindert werden.

So gibt es Erfolge bei der Therapie der orthostatischen Hypotonie mit Fludrocortison* (43, 45); Thioctsäure** führt zwar nicht zu objektiv meßbaren Funktionsverbesserungen, aber zur Milderung subjektiver Beschwerden (220). Kleine Mahlzeiten und Cholinesterasehemmer***, sowie Metoclopramid**** verbessern die Magenproblematik (47, 163). Die Diarrhoe ist eventuell durch Antibiotika beherrschbar (111, 114, 171), auch Cholestyramin***** wird empfohlen (65). Harnabflußstörungen können operativ durch Blasenhalsresektionen angegangen werden (84). Damit sind nur einige der Möglichkeiten aufgezeigt; die Behandlung der Impotenz stellt noch immer ein großes Problem dar.

* Astonin H ®
** Thioctacid ®
*** Prostigmin ®
**** Paspertin ®
***** Cuemid ®

III EIGENE UNTERSUCHUNGEN

III.1 Probanden

III.1.1 Diabetiker

Die hier wiedergegebenen Untersuchungen wurden vom Januar 1981 bis zum Februar 1983 an der Kinderklinik der Freien Universität Berlin, dem Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus, durchgeführt.

Das Patientenkollektiv umfaßte 108 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Typ-I-Diabetes (IDDM) (216b), welche im Rahmen der Diabetes-Sprechstunde betreut werden. 57 von ihnen waren weiblichen, 51 männlichen Geschlechts.

Das Alter der Diabetiker umfaßte 7,1 bis 31,1 Lebensjahre; der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs betrug 15,7, die Standardabweichung 4,2 Jahre. Erwähnenswert ist, daß 10 der Probanden (9,2 %) älter als 20 Jahre waren, somit also die Meßergebnisse nur verläßliche Angaben über den Altersbereich von 8 bis 20 Lebensjahren zulassen. Die genaue Altersverteilung ist der Tabelle A 1 und der Graphik G 1 zu entnehmen.

Die Diabetes-Dauer umfaßte den Bereich von Null (Zeitpunkt der Diagnosestellung) bis 23 Jahren, der Durchschnittswert betrug 6,0, die Standardabweichung 5,1 Jahre. Analog zu der Angabe über die Altersverteilung soll festgehalten werden, daß 5 Diabetiker (4,6 %) Diabetes-Verläufe von über 14 Jahren aufwiesen. Auch hier sind die Ergebnisse somit nur für kürzere Zeitspannen repräsentativ. Die genaue Verteilung der Patienten nach der Krankheitsdauer ist ebenfalls der Tabelle A 1 und der Graphik G 2 zu entnehmen.

Weibliche und männliche Probanden zeigten hinsichtlich Altersverteilung und Diabetes-Dauer keine signifikanten Unterschiede (in beiden Fällen p = n.s.).

Da nicht alle Diabetiker mit allen Methoden untersucht wurden, haben wir in den Tabellen A 1 bis A 4 eine Aufschlüsselung der Altersverteilung, der Diabetes-Dauer und der Geschlechtsverteilung für die einzelnen Versuchsserien vorgenommen.

Die Probanden wurden entweder am Tag ihres Besuches in der Diabetes-Sprechstunde untersucht, oder im Rahmen stationärer Aufenthalte in der Kinderklinik. Gründe für diese Aufenthalte waren Entgleisungen des Stoffwechsels bei Infektionen,Ketoacidosen oder Hypoglykämien; es wurde dafür Sorge getragen, daß die Teilnahme an dieser Studie erst nach völliger Wiederherstellung einer stabilen Stoffwechsellage erfolgte.

Da die Auffassungen darüber, ob solche kurzfristigen Stoffwechselveränderungen Auswirkungen auf die Funktion des autonomen Nervensystems haben können, auseinandergehen (228), wurde versucht, diese möglichen Effekte von vorneherein auszuschließen.

Kinder und Jugendliche mit Infekten, akuten oder chronischen Herz- oder Lungenerkrankungen wurden vom Testverfahren ausgeschlossen. Es fanden sich keine Probanden, denen auf Grund eines arrhythmischen EKG-Verlaufes die Teilnahme an der Studie hätte verweigert werden müssen.

Sämtliche Probanden bzw. deren Erziehungsberechtigte waren vor Beginn der Untersuchungen über deren Sinn und Nicht-Invasivität aufgeklärt worden und erklärten ihre Bereitschaft, sich den verschiedenen Tests zu unterziehen.

III.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 59 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ohne Diabetes im Alter zwischen 7,8 und 30,8 Jahren, mit einem Durchschnittswert von 14,5 und einer Standardabweichung von 5,7 Jahren (siehe Tabelle A 1 und Graphik G 3). 6 Mitglieder dieser Gruppe (10,3 %) waren älter als 20 Jahre, darum gilt hier das bezüglich Altersverteilung und Relevanz in Kapitel III.1.1 Gesagte. Beim statistischen Vergleich der Altersverteilung der Normalpersonen und der Diabetiker fand sich keine signifikante Abweichung (p = n.s.).

29 Mädchen bzw. junge Frauen und 30 Jungen bzw. junge Männer nahmen an der Studie teil. Zwischen beiden Gruppierungen fand sich bezüglich des Altersaufbaues kein nachweisbarer Unterschied (p = n.s.). Genauere Information über dieses Kollektiv sind den Tabellen A 2 bis A 4 zu entnehmen.

Als Normalpersonen waren Kinder und Jugendliche herangezogen worden, die sich stationär in der Kinderklinik aufhielten, sowie Schülerinnen der angeschlossenen Krankenpflegeschule oder Kinder von Mitarbeitern der Klinik. Gründe für den stationären Verbleib der nicht-diabetischen Probanden umfaßten Diagnosen wie Adipositas, Zöliakie, Thalassämie, Thrombophlebitis migrans o. Ä. Personen mit fieberhaften Infekten, Lungen- oder Herzkrankheiten wurden nicht in die Studie aufgenommen. Kein Proband mußte wegen Extrasystolie oder Arrhythmie von der Teilnahme ausgeschlossen werden.

Auch hier erklärten vor Beginn der Untersuchungen und nach Aufklärung über deren Sinn und Nicht-Invasivität sämtliche Versuchspersonen bzw. deren Erziehungsberechtigte ihr Einverständnis mit der Teilnahme an den Tests.

III.2 Diabetische Retinopathie

Um der Frage der zeitlichen Verknüpfung des Auftretens von Zeichen der autonomen Polyneuropathie und retinopathischer Augenhintergrundsveränderungen nachzugehen, bedurfte es genauer Daten über Stadien bzw. Prävalenz der Retinopathie bei unserem diabetischen Kollektiv.

Die Patienten der Diabetes-Sprechstunde, die dieses Kollektiv bildeten, werden bei jedem ihrer Besuche der Poliklinik mit Hilfe des Augenspiegels auf Fundus-Veränderungen untersucht. Außerdem werden in jährlichen Abständen bei Patienten, die älter als 15 Jahre und länger als 5 Jahre diabetisch sind, fluoreszenzangiographische Untersuchungen der Retina in der Augenpoliklinik des Universitätsklinikums Steglitz durchgeführt*. Diese Bilder werden von drei voneinander unabhängigen Ärzten - dem untersuchenden Augenarzt und zwei Diabetologen der Kinderklinik - ausgewertet und befundet. Der Querschnitt dieser Beurteilungen bildet dann den Endbefund, der auch für die Korrelationen zwischen Herzschlagvarianz und Augenbefund herangezogen wurde.

MALONE und Mitarbeiter hatten in ihrer 1977 veröffentlichten Arbeit (173) die Einteilung der diabetischen Retinopathie in folgende Stadien vorgeschlagen:

- Stadium 0: Keine Microaneurysmen
- Stadium 1: 5 oder weniger Microaneurysmen in einem Auge
- Stadium 2: 6 - 10 Microaneurysmen in einem Auge
- Stadium 3: 11 oder mehr Microaneurysmen in einem Auge
- Stadium 4: Neovascularisation in einem Auge

* Dr. med. G. HÖVENER

Dieses Beurteilungsschema wird in der Kinderklinik der Freien Universität Berlin noch weiter unterteilt. Das Resultat ist die folgende Einteilung, die auch in dieser Arbeit verwendet wurde:

Tabelle 1: Einteilung der diabetischen Retinopathiestadien nach MALONE et al (173), erweitert von HÖVENER und Mitarbeitern

- Stadium 0:	Keine Microaneurysmen
- Stadium 1:	1 bis 5 Microaneurysmen in einem Auge
- Stadium 2:	6 bis 10 Microaneurysmen in einem Auge
- Stadium 3a:	11 bis 50 Microaneurysmen in einem Auge, weniger als 25 Leckstellen (Leakages)
3b:	mehr als 50 Microaneurysmen in einem Auge, mehr als 25 Leckstellen (Leakages)
- Stadium 4a:	Intraretinale Neovascularisation
4b:	Epiretinale Neovascularisation
4c:	Praeretinale Neovascularisation

Bei der Anwendung dieses modifizierten Einteilungsschemas auf unsere diabetische Probandengruppe fanden wir folgende Aufteilung:

Tabelle 2: Verteilung der diabetischen Probanden dieser Arbeit auf die verschiedenen Retinopathiestadien

- Stadium 0:	82 Diabetiker (76 %)	- keine Retinopathie
- Stadium 1:	8 Diabetiker (7 %)	beginnende Retinopathie - (ophthalmologisch meist nicht erfaßbar)
- Stadium 2:	5 Diabetiker (5 %)	
- Stadium 3a:	7 Diabetiker (6 %)	sog. "Background"- - Retinopathie
3b:	5 Diabetiker (5 %)	
- Stadium 4a:	0 Diabetiker (0 %)	proliferative - Retinopathie
4b:	0 Diabetiker (0 %)	
4c:	1 Diabetiker (1 %)	
	108 Diabetiker (100 %)	

Für genauere Informationen betreffs der Verteilung der Diabetiker mit oder ohne Retinopathie in Bezug auf ihre Teilnahme an den verschiedenen Untersuchungsverfahren siehe Tabelle A 6.

III.3 Periphere Neuropathie

Neben der autonomen Form tritt die diabetogene Nervenschädigung auch als periphere Neuropathie in Erscheinung; folgende Symptome sind charakteristisch (siehe auch Kap. I):

- Sensibilitätsausfälle
- Schmerzverlust
- Mißempfinden
- Spontanschmerzen
- Hypästhesie
- Hyperpathie
- Areflexie
- Muskelschwäche
- Muskelschwund
- Paresen

Morphologische Substrate dieser Fehlfunktionen sind zum einen Schädigung der Schwann'schen Zellen mit Markscheidenzerfall und zum anderen Axondegenerationen (59).

Der Sinn dieser Arbeit lag in der Erfassung von Veränderungen i. S. der autonomen Neuropathie. Deshalb wurde eine intensive Suche nach speziellen Zeichen der peripheren Neuropathie nicht vorgenommen.

Im Rahmen der poliklinischen Betreuung in der Diabetes-Sprechstunde wird jedoch regelmäßig der Reflexstatus überprüft (Achillessehenreflex, Patellarsehnenreflex, Trizepssehenreflex, Bizepssehnenreflex, Bauchhautreflexe), sowie Klagen der Patienten über Paresen, Mißempfindungen, Sensibilitätsausfälle, Muskelschwäche tec. dokumentiert. Wenn im Folgenden von "Zeichen der

peripheren Neuropathie" gesprochen wird, so beziehen wir uns auf diese Daten.

III.4 Technisches Gerät

Wie schon im Kapitel II.2.1.1 dargelegt wurde, wird die Messung der Veränderung der Herzschlagfolge entweder in Ruhelage oder unter Anwendung verschiedener Stimuli, wie Valsalva-Manöver, tiefe Atmung, Obergang in die Orthostase etc. als erfolgversprechende Methode zur Diagnostik der diabetogenen autonomen Polyneuropathie eingesetzt. Die Auffassungen der verschiedenen Autoren gehen nur auseinander, soweit es die Auswahl, die Wertigkeit und die nervalen Obertragungsmechanismen der einzelnen Stimuli betrifft; Einigkeit herrscht in jedem Fall über den großen Nutzen der Bestimmung der Herzschlagvariation.

Dies setzt voraus:

1. eine genaue Erfassung der Herzschlagintervalle und
2. eine statistische Methode, mittels derer aus den Intervallen die Herzschlagvariation berechnet werden kann

Die Erfassung der Herzschlagintervalle ("beat-to-beat"-Intervalle) ist am einfachsten möglich durch Ausmessung eines entsprechenden EKG-Papierstreifens; um eine statistisch relevante Anzahl von Meßwerten zu erhalten, ist diese Methode jedoch zu zeitaufwendig. Auch die Meßgenauigkeit läßt zu wünschen übrig.

Deshalb war 1978/79 im Diabetes-Forschungs-Institut in Düsseldorf (DFI) unter der technischen Leitung von Herrn Dipl.-Ing.

A. MORGUET eine elektronische Apparatur entwickelt worden - der sogenannte NEUROCARD-ANALYZER DFI - die es gestattet, mittels eines Direktanschlusses an den Schreiber-Ausgang eines EKG-Monitors die Abstände von jeweils einer R-Zacke des EKG's zur nächsten auszumessen*. Die Anzahl der auszumessenden Intervalle kann vorgegeben werden; die Meßgenauigkeit beträgt ± 1 msec, die Abweichungen liegen also unter 0,5 %.

Der NEUROCARD-ANALYZER enthält auch einen off-line Microcomputer - das Modell AIM 65 der Firma Rockwell International GmbH, München - der mittels eines entsprechenden Programmes die Berechnung der Herzschlagvariation direkt im Anschluß an die Messung der "beat-to-beat"-Intervalle vornimmt. Die einzelnen Meßwerte werden auf einem angeschlossenen - in unserem Fall von der Firma Sanyo, Japan, hergestellten - Cassettenrecorder gespeichert und können jederzeit wieder abgerufen und neu berechnet werden.

Mittels einer Programmcassette und des Recorders wird der NEUROCARD-ANALYZER am Beginn jedes Arbeitstages neu programmiert. Dieser Vorgang nimmt etwa 5 Minuten in Anspruch.

Die Programmsprache ist BASIC, die Arbeitsanweisungen für das Gerät können jederzeit mittels einer eingebauten Schreibmaschinentastatur geändert werden. Auf die gleiche Weise sind auch Umprogrammierungen oder die Herstellung einer neuen Programmcassette möglich.

*An dieser Stelle möchte ich recht herzlich Herrn Dipl.-Ing. A. MORGUET für seine kontinuierliche freundliche Hilfe bei der Inbetriebnahme des Gerätes und vor allem bei dessen Umprogrammierung für unsere Zwecke danken.

Sind die Berechnungen der Herzschlagvariation abgeschlossen, dann werden die Resultate über einen integrierten Thermo-Drucker ausgeworfen und können so der Krankenakte des Patienten beigefügt werden. Gleichzeitig mit der Herzschlagvariation werden folgende Daten ausgedruckt:

- die Länge der ersten 40 Meßintervalle (msec)
- die Streuung: $S^2 = \frac{\sum_n x^2 - N \left(\sum_n x\right)^2}{N - 1}$
- die mittlere Herzfrequenz: $\bar{x} = \frac{n^x}{N}$
- der Quotient A/E, der eine steigende oder fallende Tendenz der Herzfrequenz während des Versuches angibt:

$$\frac{A}{E} = \frac{\sum_{n=1}^{30} x_n}{\sum_{n=N-29}^{N} x_n}$$

Hierbei sind N die Anzahl, n die Nummer und x die Größe der Meßwerte.

Als letzter Paramter wird der Wert für die Herzschlagvariation angegeben.

Nach Plänen des Diabetes-Forschungs-Instituts Düsseldorf wurde für uns von der Firma ARGUSTRON ELECTRONIC GmbH, Mettmann, ein solcher NEUROCARD-ANALYZER angefertigt und gegen Ende 1980 ausgeliefert.

Zur Ableitung der EKG-Impulse hatte uns die Firma HELLIGE, Freiburg i. Br. dankenswerterweise einen EKG-Monitor zur vorübergehenden Benutzung überlassen*. Als Eingangssignal für diesen EKG-Monitor wurden die elektrischen Impulse der Abteilung II nach Einthoven verwendet.

* An dieser Stelle gilt mein herzlicher Dank Herrn Klaus VOGELSANG, dem Leiter des technischen Büros Berlin der Firma HELLIGE GmbH, Freiburg i. Br. für die leihweise Überlassung des EKG-Monitors.

III.5 Untersuchungsmethoden

Da wir Untersuchungen bei Kindern vornehmen wollten, für die bisher keine Norm-Daten existieren, versuchten wir, wie viele Autoren vor uns (18, 20, 22, 26, 49, 124, 161, 200), Testsituationen zu erproben, die eine starke vagale Aktivität zur Folge haben sollten; wir erhofften eine möglichst ausgeprägte Herzschlagvariation zu erzeugen, um eine pathologische Abnahme dieses Parameters frühzeitig erfassen zu können.
Dies führte zu folgenden Untersuchungsverfahren:

III.5.1 Herzschlagvariation in Rückenlage bei ruhiger Atmung

Vor Meßbeginn wurden die Teilnehmer der Studie zunächst mit den Zuleitungen zum EKG-Monitor nach dem Einthoven-Schema verbunden. Als Impulsgeber für den NEUROCARD-ANALYZER wurde aufgrund der hohen R-Zacken und der dadurch besseren Diskriminierung gegenüber anderen Abweichungen von der Nullinie die Ableitung II verwendet. Dann wurden die Probanden sitzend eingehend über den Ablauf der einzelnen Untersuchungen informiert. Die Preß-Experimente für die Valsalva-Versuche wurden eingeübt. Wir versuchten dadurch eventuelle Angstreaktionen, die im Zusammenhang mit der unbekannten Untersuchungssituation auftreten und das Ergebnis verfälschen können, von vorneherein abzubauen.

Nach der Unterrichtung über die Untersuchungstechnik nahmen die Probanden die Rückenlage ein, in der sie vor Meßbeginn mindestens 5 Minuten verharrten. Diese Maßnahme sollte Angstreaktionen und Aufregung abklingen lassen und die Adaptation cardiovasculärer Reflexmechanismen an die horizontale Lage ermöglichen. Während dieser Ruhezeit beobachtete der Untersucher

den EKG-Monitor zur Erfassung von Extrasystolen und Arrhythmien.

Anschließend wurde, vom Probanden unbemerkt, der NEUROCARD-ANALYZER in Betrieb genommen, um 200 konsekutive Herzschlagintervalle auszumessen und auf Band zu speichern. Von diesen 200 Meßwerten wurden die "Ausreißer" (Extrasystolen) eliminiert und von den verbleibenden Meßwerten die ersten 150 zur Berechnung der "beat-to-beat"-Variation verwendet (Genaueres siehe Kap. III.6.3).

Die Bestimmung der Herzschlagvariation in Ruhelage wurde aus mehreren Gründen durchgeführt. Zum einen, weil diese bereits mit Erfolg von anderen Untersuchern in der Diagnostik eingesetzt worden war, zum anderen, weil sie die einfachste Untersuchungsart darstellt und zum dritten, um eine Vergleichsmöglichkeit mit den Arbeiten aus dem Diabetes-Forschungs-Institut in Düsseldorf zu besitzen. Dort war unser Gerät entwickelt worden und von dort stammt auch eine der wenigen Studien, die sich mit Kindern und Jugendlichen befaßte (118).

Dieser Messung unterzogen sich alle 108 Diabetiker und sämtliche 59 Kontrollpersonen. Bezüglich Altersverteilung, Diabetes-Dauer und Unterteilung in männliche und weibliche Probanden siehe Tabelle A 1 bis A 4.

III.5.2 Herzschlagvariation in Rückenlage bei tiefer Atmung

Da die Herzschlagvariation in Abhängigkeit von der Atemfrequenz beträchtlich gesteigert werden kann und da viele Untersucher die größtmögliche Steigerung bei einer Atemfrequenz von ca. 6 Atemzügen/Minute erzielten (100, 209, 228, 264, 254), versuchten wir, diese Methode in unserer Studie einzusetzen. Die

Teilnehmer lagen dabei auf dem Rücken und führten in einem vom Untersucher vorgegebenen Rhythmus In- und Exspirationen von je etwa 5 Sekunden Dauer aus. Somit betrug die Atemfrequenz ca. 6 Atemzüge/Minute. Dabei wurde auf eine mäßige Inspirations- und Exspirationstiefe geachtet. PFEIFFER (209) hatte zwar die Unabhängigkeit der Herzschlagvariation von der Atemtiefe nachgewiesen, uns lag aber daran, eine Hyperventilation zu vermeiden.

Nach einer Übungsphase von ein bis zwei Minuten wurde der NEUROCARD-ANALYZER - wieder von der untersuchten Person unbemerkt - in Betrieb genommen. Das Gerät erfaßte und speicherte 120 Herzschlagintervalle, von denen später - nach Elimination eventueller Ausreißer - die ersten 100 zur Berechnung der Herzschlagvariation eingesetzt wurden (Genaueres siehe Kap. III.6.3). Die geringere Anzahl der Meßwerte verminderte die Gefahr der Hyperventilation bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

An dieser Untersuchung nahmen 106 Diabetiker und 57 Kontrollpersonen teil. Genauere Informationen bezüglich Alters- oder Geschlechtsverteilung bzw. der Diabetes-Dauer bitten wir den Tabellen A1 bis A4 zu entnehmen.

III.5.3 Herzschlagvariation während standardisierter Valsalva-Manöver

Wie aus der Beschreibung der physiologischen Vorgänge in Kapitel II.2.1.7 hervorgeht, finden während des Valsalva-Manövers nicht unbeträchtliche Akzelerationen und Dezelerationen der Herztätigkeit statt, so daß es sinnvoll erscheint, die Spannbreite der Herzschlagintervalle in Form der Intervallvariation zu erfassen. Um das Geschehen bei der Untersuchung zu standar-

disieren und vergleichbar zu machen, hatten wir uns zu folgender Vorgehensweise entschlossen:

Der Proband bläst in sitzender Position in ein Mundstück, welches über einen Schlauch mit einem Manometer verbunden ist. Dieses Manometer war ehemals Bestandteil eines Blutdruckmeßgerätes; die Skala wies eine besondere Markierung bei 30 mm Hg auf.

Schon zu Beginn der Untersuchung wurde dem Probanden der Gebrauch der Apparatur ausführlich erklärt und er erhielt ausreichend Gelegenheit, sich mit Instrument und Atemtechnik vertraut zu machen. 10 Sekunden nach Inbetriebnahme des NEUROCARD-ANALYZERS mußte für 10 Sekunden ein Atemdruck von 30 mm Hg geleistet werden. Dabei wurde auf raschen Druckanstieg und -abfall Wert gelegt. Es ist möglich, bei dieser Versuchsanordnung den Manometerdruck durch Verschluß des Mundstückes mit der Zunge aufrechtzuerhalten, ohne daß ein entsprechender Druck auch in der Lunge vorherrscht. Um solche Täuschungsmanöver zu vereiteln, stachen wir eine Injektionskanüle in den Schlauch ein, der zum Manometer führte. Beim Verschluß des Mundstückes durch die Zunge kam es zu einem auf der Manometerskala sichtbaren Druckabfall. Nach Beendigung des 10 Sekunden dauernden Valsalva-Manövers schloß sich eine 15 Sekunden dauernde Pause an, während der die Probanden angehalten waren, normal und ruhig zu atmen. Am Ende dieser Phase schloß sich ein erneuter Valsalva-Versuch an, der genau wie oben geschildert ausgeführt wurde, dann folgte eine erneute Pause von 15 Sekunden und so fort, bis der NEUROCARD-ANALYZER 200 Herzschlagintervalle erfaßt hatte. Innerhalb dieser Zeitspanne führten die Teilnehmer im allgemeinen - je nach Herzfrequenz - 6 bis 8 Valsalva-Manöver durch. Die einzelnen Zeiten wurden vom Untersucher mittels einer Stoppuhr vorgegeben. Von den 200 erfaßten Herzschlagintervallen wurden die ersten 150 zur Berechnung der Herzschlagvariation verwendet, nachdem

die Ausreißer (Extrasystolen) eliminiert worden waren (siehe Kap. III.6.3).

Obwohl die meisten Autoren Exspirationsdrucke von 40 mm Hg angaben (209, 254), entschieden wir uns für den niedrigeren Wert von 30 mm Hg, da vor allem die jüngeren Kinder zum Teil nicht in der Lage waren, einen höheren Druck aufzubauen. Auch war es vielen Kindern nicht möglich, das Valsalva-Manöver länger als 10 Sekunden durchzuführen. CORBETT (66) gibt als sinnvoll für diese Untersuchung eine Zeitspanne von mindestens 7 und höchstens 15 Sekunden an.

Nur zwei Kinder mußten von der Teilnahme an diesem Abschnitt der Studie ausgeschlossen werden, da sie nicht in der Lage waren, den erforderlichen Druck über die verlangte Zeit hinweg aufrechtzuerhalten. Beide waren jünger als acht Jahre und liessen aufgrund ungenügender Kontrolle der Lippen- und Wangenmuskulatur Luft zu beiden Seiten des Mundstückes entweichen.

Der Valsalva-Versuch war aus drei Gründen ausgewählt worden: Zum einen, weil eine Reihe anderer Autoren sich positiv über diesen Versuch geäußert hatten (209, 228, 246, 254), zum anderen, weil damit auch eine Vergleichsmöglichkeit mit deren Studien gegeben war und zum dritten, weil wir bei Voruntersuchungen bemerkt hatten, daß die Herzschlagvariation nach diesem Experiment diejenige in Ruhelage oder bei tiefer Atmung bei weitem übertraf (siehe im Anhang Tabelle 17).

94 Diabetiker und 39 Kontrollpersonen nahmen an diesem Teil der Studie teil. Nähere Informationen bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung bzw. der Diabetes-Dauer sind den Tabellen A 1 bis A 4 zu entnehmen.

III.5.4 Herzschlagvariation während standardisierter Valsalva-Manöver in der Erholungsphase nach Ergometrie

Nachdem wir entdeckt hatten, wie sehr sich die Herzschlagvariation durch Verwendung des Valsalva-Manövers im Gegensatz zur Ruhelage oder zur tiefen Atmung vergrößern läßt, versuchten wir, diesen Effekt weiter zu steigern. Wir forderten die Probanden auf, in der gleichen Weise wie in Kapitel III.5.3 beschrieben, standardisierte Valsalva-Preßversuche durchzuführen, aber nun in einer Situation, die ein beträchtliches Oberwiegen des Vagustonus über den des Sympathicus erzeugt.

Wir wählten hierzu die Zeitspanne nach kurzfristiger Sympathicus-Stimulation durch Fahrrad-Ergometer-Belastung aus. Es ist bekannt, daß in der Erholungsphase nach Sympathicus-Aktivierung der Vagustonus in besonderem Maße gesteigert ist (149). In der Praxis führte uns diese Oberlegung zu folgendem Vorgehen:

Die zu untersuchenden Personen wurden solange mittels eines Fahrradergometers mit 2 Watt/kg Körpergewicht belastet, bis sie eine Herzfrequenz von etwa 130 Schlägen/Minute aufwiesen. Dieser Punkt wurde im allgemeinen nach 1,5 bis 2 Minuten erreicht. Dann wurden die im Kapitel III.5.3 beschriebenen Valsalva-Manöver durchgeführt und zwar solange, bis der NEUROCARD-ANALYZER 120 Herzschlagintervalle ausgemessen und registriert hatte. Dies entsprach bei den meisten Versuchspersonen - abhängig von der Zeitdauer bis zum Erreichen der Ruheherzfrequenz und deren Höhe - etwa 3 bis 4 Valsalva-Versuchen. Von diesen 120 Herzschlagintervallen wurden dann später, nach Elimination der Ausreißer (siehe Kap. III.6.3), die ersten 100 zur Berechnung der Intervall-Variation verwendet.

An dieser Untersuchung nahmen 74 Diabetiker und 27 Normalpersonen teil. Auch hier sind genauere Angaben über beide Kollektive den Tabellen A 1 bis A 4 zu entnehmen.

III.5.5 Herzschlagvariation bei Kopftieflage

In Kopftieflage kann aufgrund der erhöhten Blutmenge im Oberkörper die Empfindlichkeit der Barorezeptoren des Aortenbogens und des Carotissinus gesteigert sein. Die Einflüsse von Temperatur- und Blutdruckregulation, sowie der Atmung schlagen sich dann verstärkt auf die Variation des Herzschlages nieder.

20 Diabetiker und 25 Normalpersonen unterzogen sich dieser Untersuchung, bei der die "beat-to-beat"-Variation in Ruhe bei Kopftieflage von ca. 30° gemessen wurde. 200 Herzschlagintervalle wurden erfaßt, nachdem nach einer 5-minütigen Ruhepause das Fußende der Untersuchungsliege erhöht worden war. 150 dieser Intervalle wurden anschließend zur Berechnung der Variationsbreite verwendet, nachdem "Ausreißer" (Extrasystolen) eliminiert worden waren (Näheres siehe Kap. III.6.3). Wiederum sind genauere statistische Angaben über die teilnehmenden Kollektive den Tabellen A 1 bis A 4 zu entnehmen.

III.6 Statistik

III.6.1 Berechnungsmethoden anderer Autoren

Wie schon in Kapitel II.2.1.1 erwähnt, gibt es eine nicht unbeträchtliche Anzahl von statistischen Methoden, die verwendet werden können - und auch verwendet werden - um die ermittelten Herzschlagintervalle, bzw. die aus den Intervallen abgeleiteten momentanen Herzfrequenzen, zur Herzschlagvariation umzurechnen; die wichtigsten, bzw. die zumeist verwendeten, seien hier kurz besprochen.

MURRAY (191), BENNETT (22) und PFEIFFER (209) errechneten die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) der Herzschlagintervalle, sowie deren Standardabweichung s, ein Verfahren, das jedoch eine Normalverteilung der Meßwerte voraussetzt. Da es statistisch nicht möglich ist, zu beweisen, daß die ermittelten Werte sich in Form der GAUSS'schen Normalverteilungsfunktion - also in Glockenform - anordnen, sondern nur Wahrscheinlichkeiten für die Richtigkeit oder Falschheit dieser These angegeben werden können, ist es eher sinnvoll, bei begründeten Zweifeln an der Normalverteilung von Meßwerten ein Verfahren zu verwenden, welches nicht dieser Einschränkung unterworfen ist (219). Bei der Analyse unserer Resultate und der Anordnung der ermittelten Herzschlagintervalle in Form von Histogrammen zeigte sich, daß - wenn überhaupt - nur die Werte der Messung in R u h e l a g e einer solchen Form annähernd entsprachen. Alle anderen Histogramme, besonders die bei starker Beeinflussung der Atmungsparameter, wie bei tiefer Atmung oder den Valsalva-Versuchen, boten sich in Form zwei- und dreigipfliger Kurven dar (siehe Graphiken G 4 und G 5). Auch sind die so erhaltenen Größen stark von der Herzfrequenz abhängig, die ja gerade bei Diabetikern mit Zeichen der autonomen Polyneuropathie sehr starken Schwankungen unterliegen kann (86, 87, 93, 94, 150, 209).

GRONEKLEE (118) und CICMIR (56) verwendeten als Parameter für die Herzschlagvariation den Variationskoeffizienten VK

$$VK = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

also den Quotienten aus der Standardabweichung s der Herzschlagintervalle und dem arithmetischen Mittelwert $\bar{x}$ der Herzfrequenz. Damit entgehen sie zwar dem Problem der Frequenzabhängigkeit (dank der Division durch den Mittelwert der Herzfrequenz fällt diese nicht mehr ins Gewicht), da aber als eine der Größen die Standardabweichung s in die Rechnung eingeht, ist der Variationskoeffizient nur bei normalverteilten Meßwerten zu verwenden (siehe oben).

Da sich jedoch bei den Messungen in Ruhelage in grober Annäherung Histogramme in Form der GAUSS'schen Normalverteilungskurve ergeben (siehe Graphik G 4), errechneten wir bei dieser Untersuchung die Herzschlagvariation sowohl mit unserer - noch zu beschreibenden - Methode, als auch mit Hilfe des von GRONEKLEE und CICMIR verwendeten Variationskoeffizienten. Dies gab uns die Möglichkeit des direkten Vergleichs unserer Resultate mit denen der Düsseldorfer Arbeitsgruppe; auch konnten wir die Korrelation unserer statistischen Methode mit der Berechnungsart dieser Gruppe (118) überprüfen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Kapitel IV.6 dargestellt.

GUNDERSEN und NEUBAUER (121, 199) benützten zur Umformung ihrer Werte in die Herzschlagvariation ein äußerst selten angewandtes Verfahren, das sie als MSSD, als "Mean Square Successive Difference" bezeichneten. Dabei wird der Durchschnittswert ermittelt, den man erhält, wenn man jeweils die Quadrate der Differenzen von einem Herzschlagintervall zum nächsten bildet $(x_n - x_{n+1})^2$ und am Ende deren Summe durch ihre Anzahl N dividiert.

$$MSSD = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - x_{i+1})^2}{N}$$

Diese Zahl stellt dann ein Maß für die Variation von einem Herzschlagintervall zum nächsten dar, also für die Kurzzeitvariabilität. Der Nachteil des Verfahrens liegt in der Quadrierung der Werte, die die Vorstellbarkeit dessen, was eigentlich errechnet wird vermindert und die, falls ein "Ausreißer" (Extrasystole) in die Berechnung eingeht, den so entstandenen Meßfehler noch potenziert.

Weitere Möglichkeiten der Beurteilung sind die Erfassung der schnellsten und der langsamsten Herzfrequenz - errechnet aus den einzelnen Herzschlagintervallen - und die Bildung entweder der Differenz dieser beiden Werte (254) oder die Bildung des sogenannten Exspirations-/Inspirationsquotienten (244). Dies ist der Quotient aus dem längsten Herzschlagintervall bei der Exspiration, dividiert durch das kürzeste Herzschlagintervall bei der Inspiration. Beide Methoden haben jedoch den entscheidenden Nachteil, daß Extrasystolen (Ausreißer) das Berechnungsergebnis unbrauchbar machen.

Dieser gravierende Einwand gilt auch für die von LEVIN (157) definierte "Valsalva-Ratio", den Quotienten aus dem längsten Herzschlagintervall w ä h r e n d und dem kürzesten Herzschlagintervall n a c h einem Valsalva-Manöver. Die von BALDWA (7) eingeführte "Tachycardie-Ratio", der Quotient aus dem kürzesten Herzschlagintervall w ä h r e n d und dem längsten Herzschlagintervall v o r einem Valsalva-Versuch, unterliegt der gleichen Einschränkung.

III.6.2 Eigene Berechnungsmethode

Um den hier angeführten Einwänden und Begrenzungen zu entgehen - nämlich der starken Beeinflußbarkeit durch Extrasystolen und der Abhängigkeit von der Verteilung der Meßwerte - entschlossen wir uns, ein verteilungsfreies (219) statistisches Verfahren zu verwenden:

- die Percentilen-Methode

Dabei wurden die während der einzelnen Tests ausgemessenen 150 bzw. 100 Herzschlagintervalle zuerst in Histogrammen und anschließend - verteilungsfrei - in Percentilen aufgetragen. Als Maßstab für die Herzschlagvariation - also für die Breite der Histogramme (siehe Graphik G 4 - 6) - wurde dann der Abstand zwischen verschiedenen Percentilen gewählt; so z. B. der 80 %-Bereich zwischen der 10. und der 90. Percentile, der 90 %-Bereich zwischen der 5. und der 95. Percentile und der 95 %-Bereich (der bei Normalverteilung etwa dem Bereich zweier Standard-Verteilungen ober- und unterhalb des arithmetischen Mittelwertes $\bar{x}$ entspricht (95 %-Bereich $\approx \bar{x} \pm 2\ s$) zwischen der 2,5. und der 97,5. Percentile. Dieses Verfahren ist in der Pädiatrie durchaus üblich und wird zum Beispiel bei der graphischen Darstellung und Beurteilung der Größen- und Gewichtsverhältnisse einer Population (249) verwendet.

Die Vorteile der Methode liegen in der Verteilungsfreiheit und der geringen Einflußnahme von Ausreißern (Extrasystolen) auf das Berechnungsergebnis, da diese sich in jenen Histogrammabschnitten befinden, die außerhalb der ermittelten Bereichsgrenzen liegen (siehe Graphik G 4 - 6).

III.6.3 Ausschluß von Extrasystolen und Festlegung des Norm-Areals und der unteren Normgrenze (UN)

Wie schon in den Kapiteln III.5.1 bis III.5.5 erwähnt, erfaßt der NEUROCARD-ANALYZER 200 bzw. 120 Herzschlagintervalle und führt die eigentlichen Berechnungen nach Elimination der unbrauchbaren mit den ersten 150 bzw. 100 der verbleibenden Werte durch. Als unbrauchbar wurden sämtliche Herzschlagintervalle definiert, die mehr als 50 msec außerhalb des Hauptfeldes aller Werte lagen. Wir hatten das Computerprogramm so gestaltet, daß diese vorzeitig oder zu spät einfallenden Extrasystolen eliminiert und durch Nachrücken der anderen Werte ersetzt wurden. In der Praxis treten solche Werte jedoch außerordentlich selten auf.

Bei der Berechnung der Herzschlagvariation der einzelnen Probanden - also der Breite der einzelnen Histogramme (siehe Graphik 4 - 6) - verwendeten wir, wie schon in Kapitel III.6.2 ausgeführt, die Begriffe 80 %-Bereich, 90 %-Bereich und 95 %-Bereich. Die Gesamtauswertung der Herzschlagvariationen aller Normalpersonen führte jedoch zur Frage der Abgrenzung zwischen "normalen" und "pathologischen" Meßwerten. Wir zeichneten daher die Ergebnisse der Untersuchungen bei allen Kontrollpersonen in Form von Histogrammen der Herzschlagvariation auf und wählten als untere Grenze unseres Norm-Bereiches (UN) die 2. Percentile der Verteilung der "beat-to-beat"-Variation unseres Kontrollkollektives, so daß der Normbereich 96 % aller Meßwerte umfaßte. Dies entspräche bei einer GAUSS'schen Normalverteilung dem Bereich, der 2 Standardabweichungen ober- und unterhalb des arithmetischen Mittelwertes $\bar{x}$ umfaßt. Da jedoch auch die Werte für die Herzschlagvariationen nicht normalverteilt sind, wendeten wir auch hier das verteilungsfreie Percentilen-Verfahren an.

Um Verwechslungen unserer 80 %-, 90 %- und 95 %-Bereiche bei den Herzschlagintervallen der einzelnen Porbanden mit diesem Normbereich bei der Gesamtauswertung aller Herzschlagvariationen zu vermeiden, bezeichneten wir diesen Normbereich als 96 %-Areal.

III.6.4 Statistische Gesamtauswertung der Ergebnisse

Die errechneten Herzschlagvariationen (siehe Kapitel III.6.2 und III.6.3) wurden unter Verwendung des CYBER 170-835 Computers der Freien Universität Berlin ausgewertet. Sämtliche Berechnungen erfolgten durch das SPSS-Programm, also des "Statistical Package for the Social Sciences" in der Form von Norman H. NIE und C. Hadlai HULL. Dieses Programm stellt eine häufig verwendete Zusammenfassung in der statistischen Berechnung verwendeter Methoden dar.

Berechnet wurden:

- Arithmetischer Mittelwert: $\bar{x}$
- Standard-Abweichung des Mittelwertes: s
- Median = Zentralwert: MD
- Minimal/Maximalwert (Extremwerte): MIN/MAX
- Spannweite (Differenz der Extremwerte): RANGE
- Schiefe: SKEWNESS
- Wölbung: KURTOSIS

Die statistische Auswertung erfolgte mit verteilungsfreien Methoden:

Die Percentilen wurden nach der Formel

$$I = a (N + 1)$$

ermittelt, wobei I der sortierte Rangwert, a das jeweilige Percentil und N die Anzahl der Meßwerte ist.

Als non-paramterisches Testverfahren wurde der U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY angewandt; die Auswertung erfolgte stets als zweiseitiger Test.

Geprüft wurde die Null-Hypothese: Die miteinander verglichenen Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit. Die Ablehnung der Null-Hypothese ist mit der jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert) angegeben, wobei folgende Einteilung vorgenommen wurde:

- $p > 0{,}05$: kein signifikanter Unterschied = n.s.
- $p \leqslant 0{,}05$: signifikanter Unterschied
- $p \leqslant 0{,}01$: hoch signifikanter Unterschied

Weiterhin wurden die Korrelationen zwischen verschiedenen Meßwerten verteilungsfrei mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach SPEARMAN unter Berücksichtigung der Extremwerte ermittelt. Die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten r wurde nach folgender Formel vorgenommen:

$$r = \frac{1-6\sum_{n=1}^{N} d^2}{N\,(N^2 - 1)}$$

Dabei bedeutet d die Differenz zwischen 2 Rangnummern. (Wenn d sehr klein ist, existiert eine sehr gute positive Korrelation, wenn d sehr groß ist, eine sehr gute negative Korrelation, dazwischen liegende Werte weisen ein Korrelationsminimum auf.) d^2 ist die Summe aller quadratischen Differenzen, N die Anzahl und n die Nummer der Meßwerte.

Je nach Größe des Korrelationskoeffizienten r wurde die Assoziation zwischen den Variablen nach IMMICH (137) interpretiert:

r = 0,2 - 0,49: schwache Korrelation

r = 0,5 - 0,74: mittelstarke Korrelation

r = 0,75- 0,95: starke Korrelation

Diese Interpretationen sind jedoch, wie bei IMMICH angegeben (137) nur bei Stichproben mit $n > 95$ gültig, bei kleineren Probengrößen verschlechtern sich die Korrelationen.

IV EIGENE ERGEBNISSE

IV.1 Herzschlagvariation in Ruhelage

Bei der Korrelation der Meßwerte der Normalpersonen mit dem Alter zeigte sich, daß die Herzschlagvariation in der von uns untersuchten Altersgruppe nicht vom Alter abhängig war. Dies galt sowohl für den 80 %- als auch für den 90 %- und den 95 %-Bereich. Das gleiche Resultat fand sich bei dem Gesamtkollektiv der Diabetiker.

Tabelle 3: Korrelation der Herzschlagvariation zum Alter bei Normalpersonen und Diabetikern, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen	r	0,148	0,166	0,171
	s	0,278	0,106	0,100
Diabetiker	r	-0,129	-0,115	-0,105
	s	0,092	0,119	0,140

Wurden die Probanden in zwei Altersklassen unterteilt ($\geq$ 16 Jahre und $\leq$ 16 Jahre) und diese verglichen, so fanden sich weder bei den Normalpersonen noch bei den Diabetikern signifikante Unterschiede der "beat-to-beat"-Variation (siehe auch im Anhang Tabelle A 5).

Tabelle 4: Vergleich zweier Altersgruppen (16 Jahre und 16 Jahre) bei Normalpersonen und Diabetikern mit dem U-Test, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen	r	0,148	0,166	0,171
	s	0,278	0,106	0,100
Diabetiker	r	-0,129	-0,115	-0,105
	s	0,092	0,119	0,140

Eine Abhängigkeit der Herzschlagvariation von der Diabetes-Dauer war ebenfalls nicht nachzuweisen.

Tabelle 5: Korrelation der Herzschlagvariation mit der Diabetes-Dauer, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Diabetiker	r	-0,175	-0,163	-0,187
	s	0,035	0,047	0,027

Auch zwischen männlichen und weiblichen Probanden konnten mit Hilfe des non-parametrischen U-Tests keine signifikanten Differenzen erfaßt werden; dies galt sowohl für die Normalpersonen als auch für die Diabetiker.

Tabelle 6: Vergleich der Herzschlagvariationen beider Geschlechter bei Normalpersonen und Diabetikern mit dem U-Test, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen	(p)	0,834	0,833	0,956
Diabetiker	(p)	0,151	0,222	0,211

Die Diabetiker ohne Retinopathie wiesen keine Unterschiede zu dem Normkollektiv auf.

Tabelle 7: Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker ohne Retinopathie mit dem Normalkollektiv mit dem U-Test, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen gegen Diabetiker ohne Retinopathie	(p)	0,121	0,154	0,207

Unterschiede mit statistisch hoher Signifikanz fanden sich jedoch bei dem Vergleich von Diabetikern mit Retinopathie mit dem Normalkollektiv.

Tabelle 8: Vergleich der Herzschlagvariation der Diabetiker mit Retinopathie mit dem Normalkollektiv, U-Test, Messungen in Ruhelage

	80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen gegen Diabetiker (p) mit Retinopathie	0,0003	0,0014	0,0014

Auch der Vergleich "beat-to-beat"-Variationen der beiden Kollektive von Diabetikern mit und ohne Retinopathie ergab denselben statistischen Unterschied.

Tabelle 9: Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker ohne und der Diabetiker mit Retinopathie, U-Test, Messungen in Ruhelage

	80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Diabetiker ohne gegen Diabetiker (p) mit Retinopathie	0,0053	0,0130	0,0107

Logischerweise ergab der Vergleich der Meßwerte nur der Patienten mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c nach MALONE (173) und des Kontrollkollektivs ähnliche Ergebnisse mit hoher statistischer Signifikanz.

Tabelle 10: Vergleich der Herzschlagvariationen der Normalpersonen mit den Diabetikern mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c), U-Test, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen gegen Diabetiker mit schwerer Retinopathie	(p)	0,0010	0,0022	0,0019

Selbst die Gegenüberstellung der Meßergebnisse der Diabetiker mit Retinopathie aller Schweregrade und der Gesamtgruppe aus Normalpersonen und Diabetikern ohne Augenhintergrundsveränderungen ergab deutliche Unterschiede.

Tabelle 11: Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker mit Retinopathie mit einer Gesamtgruppe von Normalpersonen und Diabetikern ohne Retinopathie, U-Test, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Diabetiker mit Retinopathie gegen Diabetiker ohne Retinopathie und Normalpersonen	(p)	0,0007	0,0026	0,0023

Wir errechneten nun den Median der Herzschlagvariation unserer Kontrollgruppe, sowie die untere Grenze (UN) unseres Normalbereiches. Diese hatten wir willkürlich als den Bereich definiert, innerhalb dessen sich 96 % der Meßwerte der Normalpersonen befinden. Bei einer normalverteilten Stichprobe entspräche dieser Raum dem $\pm$ 2 s Areal, also dem Areal, das durch den doppelten Wert der Standardabweichung nach oben und unten begrenzt ist. Die Resultate sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 12: Median und untere Normgrenze der Herzschlagvariation bei Messungen in Ruhelage

	80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Median (MD), (msec):	139,5	177,5	215,5
untere Normgrenze (UN), (msec):	47,0	80,0	91,0

Im 80 %-Bereich wiesen - beim Vergleich - 5 Diabetiker (4,62 %) Meßwerte unterhalb dieser Grenze auf, im 90 %-Bereich 11 Diabetiker (10,18 %) und im 95 %-Bereich 8 Diabetiker (7,4 %).

Jeweils drei von vier Diabetikern unserer Studie, die Zeichen der peripheren Neuropathie (verminderte Schmerzreflexe, Sensibilitätsstörungen, Mißempfindungen etc.) aufwiesen, gehörten zu den Gruppen unterhalb der 2. Percentile (also unterhalb des 96 %-Areals). Die vierte dieser diabetischen Probanden wies eine Herzschlagvariation an der unteren Normgrenze (UN) unseres Normalbereiches auf.

IV.2 Herzschlagvariation bei tiefer Atmung

Bei tiefer Atmung konnte keine Abnahme der Herzschlagvariation mit zunehmendem Alter festgestellt werden, weder bei den Normalpersonen, noch bei der diabetischen Gruppe, weder im 80 %-Bereich noch in den beiden anderen Bereichen. Auch zur Diabetes-Dauer konnte - bei den diabetischen Probanden - keine Korrelation nachgewiesen werden.

Tabelle 13: Korrelation zwischen Herzschlagvariation und Alter bzw. Diabetes-Dauer bei Kontrollpersonen und Diabetikern, Messung bei tiefer Atmung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Alter der Normalpatienten und Herzschlagvariation	r	0,005	0,063	0,0079
	s	0,486	0,319	0,2781
Alter der Diabetiker und Herzschlagvariation	r	-0,090	-0,104	-0,104
	s	0,177	0,143	0,143
Diabetes-Dauer und Herzschlagvariation	r	-0,123	-0,124	-0,123
	s	0,104	0,102	0,105

Aufteilung der Probanden in 2 Altersgruppen (Alter >16 Jahre) und ≤ 16 Jahre) ergab keinen Unterschied in der Herzschlagvariation. Dies entspricht der auch in Ruhelage nachgewiesenen Unabhängigkeit vom Alter des Probanden (siehe auch im Anhang Tabelle A 5). Dasselbe Resultat konnte beim Vergleich der beiden Geschlechter beider Kollektive nachgewiesen werden.

Tabelle 14: Vergleich der Herzschlagvariation bei Probanden beider Altersgruppen (16 und 16 Jahre) bzw. der männlichen und der weiblichen Probanden, U-Test, Messungen bei tiefer Atmung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Alter > 16 vs Alter ≤16 Jahre				
Normalpersonen	(p)	0,9011	0,6000	0,5050
Diabetiker	(p)	0,9044	0,7471	0,7209
weibliche vs männliche Probanden				
Kontrollpersonen	(p)	0,593	0,756	0,836
Diabetiker	(p)	0,144	0,155	0,143

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Augenhintergrunds-Veränderungen und autonomer Polyneuropathie konnten wir keinen signifikanten Unterschied der Herzschlagvariation zwischen Normalpersonen und Diabetikern ohne Retinopathie feststellen. Auch zwischen Normalpersonen und Diabetikern mit Retinopathie oder

zwischen Diabetikern mit und ohne Retinopathie fand sich keine solche Differenz. Dieses Ergebnis unterschied sich von dem Resultat der Messungen in Ruhelage. Dort fanden sich Unterschiede der Herzschlagvariation zwischen Diabetikern mit Retinopathie und Normalpersonen.
Bei den Messungen während tiefer Atmung erbrachte nicht einmal die Untersuchung der Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c) im Verhältnis zu den Gesunden oder zu einem gemeinsamen Kollektiv aus Gesunden und Diabetikern ohne Retinopathie Differenzen von statistischer Signifikanz.

Tabelle 15: Vergleich der Herzschlagvariationen verschiedener Unterkollektive miteinander, U-Test, Messungen bei tiefer Atmung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen vs Diabetiker ohne Retinopathie	(p)	0,495	0,415	0,488
Normalpersonen vs Diabetiker mit Retinopathie	(p)	0,298	0,477	0,495
Diabetiker mit vs ohne Retinopathie	(p)	0,188	0,277	0,398
Diabetiker mit schwerer Retinopathie (3a-4c) vs Normalpersonen	(p)	0,229	0,464	0,594
Diabetiker mit schwerer Retinopathie (3a-4c) vs Normalpatienten und Diabetiker ohne Retinopathie	(p)	0,195	0,345	0,475

Bei der Berechnung des Medianwertes (ME) und der unteren Normgrenze (UN) bei unserem Kontrollkollektiv fanden sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 16: Median (ME) und untere Normgrenze (UN) der Herzschlagvariation während Messungen bei tiefer Atmung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Median (ME),	(msec)	235,0	272,0	325,0
untere Normgrenze (UN),	(msec)	64,0	86,0	110,0

Bei der Analyse der Herzschlagvariationen des Diabetiker-Kollektivs zeigte sich, daß im 80 %- und im 90 %-Bereich 2 und im 95 %-Bereich 3 Diabetiker Meßwerte unterhalb dieser Grenzen aufwiesen. Es handelte sich um die gleichen Diabetiker, die auch bei den Messungen in Ruhelage durch niedrige Meßwerte aufgefallen waren. Alle wiesen Zeichen der peripheren Neuropathie auf (verminderte Patellar- und Achillessehnenreflexe, Sensibilitätsstörungen, Mißempfindungen etc.), die insgesamt bei 4 unserer diabetischen Probanden zu finden waren. Die restlichen Mitglieder dieser Gruppe mit peripherer Neuropathie lagen mit ihren Meßwerten nahe der unteren Normgrenze (UN).

IV.3 Herzschlagvariationen während wiederholter, standardisierter Valsalva-Manöver

Wie bei den vorhergehenden Versuchen ließ sich bei keinem Kollektiv eine Altersabhängigkeit der Meßwerte oder - bei Diabetikern - eine Abhängigkeit von der Diabetes-Dauer nachweisen (siehe Anhang, Tabelle A 8). Das gleiche Resultat fand sich beim Vergleich der beiden Altersgruppen oberhalb und unterhalb der 16-Jahres-Grenze. Dies galt sowohl für die diabetische als auch für die nicht-diabetische Population (siehe Anhang, Tabelle A 5 und A 9). Auch beide Geschlechter zeigten weder bei den Diabetikern noch bei den Kontrollpersonen statistisch voneinander abweichende Herzschlagvariationen (siehe Anhang, Tabelle A 10).

Bei der Untersuchung der Abnahme der Herzschlagvariation in Abhängigkeit vom Auftreten von Fundus-Veränderungen stießen wir auf folgende Ergebnisse:

Es fand sich, genau wie bei den vorhergegangenen Untersuchungen kein Unterschied zwischen den Kontrollpersonen und den Diabetikern ohne Retinopathie (siehe Anhang, Tabelle A 11). Beim Vergleich der Normalpersonen mit den Diabetikern mit retinopathischen Augenhintergrundsveränderungen - alle Stadien - erreichte der Unterschied jedoch statistische Signifikanz (siehe Tabelle 17 und im Anhang Graphik G 8).
Die Signifikanz erhöhte sich nicht beim Vergleich der Normalpersonen mit der kleinen Gruppe der Diabetiker mit den Retinopathiestadien 3a bis 4c (siehe Tabelle 17 und im Anhang Graphik G 8).

Analoge Resultate erhielten wir bei der Analyse der Meßwerte der Diabetiker ohne im Gegensatz zu den Diabetikern mit Retinopathie (siehe im Anhang Graphik G 8) bzw. zu den Diabetikern mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c) (siehe Tabelle 17).

Wir faßten nun die Kontrollpersonen und die Diabetiker ohne Retinopathie zu einer Gruppe zusammen und stellten sie den Diabetikern mit Retinopathie gegenüber; auch hier lag die Differenz im statistisch signifikanten Bereich (siehe im Anhang Graphik G 8).

Tabelle 17: Vergleich der Herzschlagvariation verschiedener Unterkollektive, U-Test, Messungen bei wiederholten, standardisierten Valsalva-Manövern

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen vs Diabetiker mit Retinopathie	(p)	0,029	0,014	0,025
Normalpersonen vs Diabetiker mit schwerer Retinopathie	(p)	0,041	0,029	0,043
Diabetiker ohne vs Diabetiker mit Retinopathie	(p)	0,028	0,013	0,013
Diabetiker ohne vs Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c)	(p)	0,047	0,026	0,026
Diabetiker ohne Retinopathie und Normalpersonen vs Diabetiker mit Retinopathie	(p)	0,002	0,010	0,010

Der Medianwert (ME) der Herzschlagvariation bei dieser Versuchsreihe, sowie die untere Normgrenze ergaben sich bei unserem Kontrollkollektiv wie folgt:

Tabelle 18: Median (ME) und untere Normgrenze (UN) der Herzschlagvariationen bei Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Median (ME),	(msec)	229,75	371,00	420,00
untere Normgrenze (UN)	(msec)	159,00	107,00	242,00

Bei der Analyse der Herzschlagvariationen der Diabetiker zeigte sich, daß eine ganze Reihe von Probanden Meßwerte unterhalb dieser Normgrenze (UN) aufwiesen. Im 80 %-Bereich waren dies 11 Personen (10,37 %), im 90 %-Bereich 7 (6,60 %) und im 95 %-Bereich 13 (12,26 %) Probanden. In sämtlichen drei Bereichen fanden sich die niedrigsten Meßwerte bei den bereits in den beiden vorhergehenden Kapiteln erwähnten vier Diabetikern mit Zeichen der peripheren Neuropathie.

IV.4 Herzschlagvariation während wiederholter Valsalva-Manöver nach Ergometer-Belastung

Auch hier fand sich bei keinem Kollektiv eine Korrelation zwischen Alter und Herzschlagvariation. Eine Abhängigkeit der Meßwerte - bei Diabetikern - von der Diabetes-Dauer war ebenfalls nicht festzustellen (siehe im Anhang Tabelle A 12). Die zwei Altersgruppen - ober- und unterhalb der 16-Jahres-Grenze - wiesen im Vergleich weder bei Diabetikern, noch bei den Kontrollpersonen Unterschiede auf (siehe im Anhang Tabelle A 5 und A 13). Das Gleiche gilt auch für die Analyse der Herzschlagvariation der männlichen im Vergleich zu den weiblichen Probanden beider Kollektive (siehe im Anhang Tabelle A 14).

Wieder untersuchten wir die Korrelation zwischen Retinopathie und dem Auftreten autonomer Polyneuropathie und kamen zu folgenden Resultaten:

Ein Abweichen der Herzschlagvariation der Diabetiker ohne Retinopathie von der der Normalpersonen ließ sich statistisch nicht sichern, auch die Diabetiker mit Retinopathie zeigten bei dieser Untersuchung keine Abweichung von der Norm (siehe im Anhang Tabelle A 15). Das gleiche Resultat erbrachte der Vergleich der Herzschlagvariationen der Normalpersonen mit der der Diabetiker mit Retinopathie der Stadien 3a bis 4c (schwere Retinopathie), der Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker ohne und der Diabetiker mit Retinopathie und der Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker ohne und der Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c) (siehe im Anhang Tabelle A 16).

Nicht einmal der Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c) und der gemeinsamen Stichprobe, bestehend aus Normalpersonen und Diabetikern ohne Retinopathie erbrachte statistisch nachweisbare Differenzen (siehe im Anhang Tabelle A 17).

Für diese Messungen ergaben sich der Median und die untere Normgrenze wie folgt:

Tabelle 19: Median (ME) und untere Normgrenze (UN) der Herzschlagvariationen bei Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver nach Fahrrad-Ergometrie

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Median (ME)	(msec)	214,0	261,0	330,0
untere Normgrenze (UN)	(msec)	44,0	63,0	74,0

Sowohl im 80 %-Bereich als auch im 90 %-Bereich wiesen jeweils drei diabetische Probanden Meßwerte unterhalb dieser Grenze auf, zwei von ihnen, die auch bei den vorhergehenden Messungen schon mit niedrigen Meßwerten aufgefallen waren, zeigten Zeichen der peripheren Neuropathie; im 95 %-Bereich waren diese beiden die einzigen, deren Meßwerte sich unterhalb dieser Grenzlinie befanden. Die anderen beiden Diabetiker, bei denen Veränderungen i. S. einer peripheren Neuropathie nachgewiesen worden waren, nahmen mit ihren Herzschlagvariationen in allen drei Bereichen Positionen nahe der festgelegten Untergrenze (UN) ein.

IV.5 Herzschlagvariationen in Kopftieflage

Bei der Auswertung dieser Versuchsreihe ließ sich wiederum keine Korrelation zwischen Abnahme der "beat-to-beat"-Variation und Zunahme des Alters oder - bei Diabetikern - der Diabetes-Dauer nachweisen (siehe im Anhang Tabelle A 18). Analoge Resultate zeigte der Vergleich der Herzschlagvariationen bei den beiden Altersgruppen 16 Jahre und 16 Jahre aller Kollektive, sowie der Vergleich der männlichen und der weiblichen Probanden beider Kollektive (siehe im Anhang Tabelle A 19).

Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich beim Vergleich der Herzschlagvariationen des Kontrollkollektivs mit denen der Diabetiker ohne Retinopathie; bei der Analyse der Meßwerte der Normalpersonen im Gegensatz zu denen der Diabetiker mit Retinopathie fanden sich jedoch signifikante Abweichungen im 80 %- und 90 %-Bereich (siehe Tabelle 20 und im Anhang Graphik G 9).

Diese Abweichungen im 80 %- und 90 %-Bereich gelten auch für den Vergleich der Normalpersonen mit den Diabetikern mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c). Auch der Vergleich der Diabetiker ohne und jener mit Retinopathie ergab in allen drei Bereichen signifikante Differenzen; ebenso fanden sich Unterschiede in den Herzschlagvariationen, wenn die Diabetiker mit Retinopathie gegen das Gesamtkollektiv der Normalpersonen und der Diabetiker ohne Retinopathie getestet wurden (siehe Tabelle 20 und im Anhang Graphik G 9).

Tabelle 20: Vergleich der Herzschlagvariation verschiedener Unterkollektive, U-Test, Messungen in Kopftieflage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Kontrollpersonen vs Diabetiker ohne Retinopathie		0,529	0,867	0,548
Kontrollpersonen vs Diabetiker mit Retinopathie		0,029	0,047	0,076
Normalpersonen vs Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a - 4c)	(p)	0,034	0,048	0,097
Diabetiker ohne vs Diabetiker mit Retinopathie	(p)	0,014	0,047	0,032
Diabetiker mit Retinopathie vs Diabetiker ohne Retinopathie und Normalpersonen	(p)	0,030	0,031	0,043

Der Median und die untere Normgrenze errechneten sich bei dieser Untersuchungsmethode wie folgt (eine Zusammenfassung aller Medianwerte mit unteren Normgrenzen bietet im Anhang Tab. A 7):

Tabelle 21: Median und untere Normgrenze der Herzschlagvariation bei Kopftieflage

	80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Median (ME) (msec)	157,0	203,0	297,0
untere Normgrenze (UN) (msec)	69,0	80,0	101,0

Nur ein Proband des Diabetiker-Kollektivs lag im Vergleich unterhalb dieser Grenzlinie des 80 %-Bereiches, dies kam in den beiden anderen Bereichen nicht vor. Diabetiker mit Zeichen peripherer Neuropathie hatten an dieser Untersuchung nicht teilgenommen.

IV.6 Berechnungen mittels des Variationskoeffizienten (VK)

Wie schon im Kapitel III.4 erwähnt, war der NEUROCARD-ANALYZER im Diabetes Forschungsinstitut Düsseldorf entwickelt und auch erprobt worden. Über die Resultate berichteten GRÖNEKLEE (118) und CICMIR (56). Beide hatten zur Umrechnung der ermittelten Herzschlagintervalle in die Herzschlagvariation den Variationskoeffizienten verwendet. Er berechnet sich nach folgender Formel, wobei s die Standardabweichung, $\bar{x}$ den arithmetischen Mittelwert, N die Anzahl und n die Nummer eines Meßwertes darstellen:

$$VK = \frac{s}{\bar{x}} = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{n}^{N}(x_n-\bar{x})^2}{N-1}}}{\bar{x}}$$

Wir errechneten nun die Herzschlagvariation bei den Messungen der Herzschlagintervalle in Ruhelage zum einen nach unserer Percentilen-Methode und zum anderen nach der von GRÖNEKLEE (118) und CICMIR (56) verwendeten Methode mittels des Variationskoeffizienten (VK).

Im Folgenden möchten wir nun die Resultate der Gegenüberstellung dieser beiden Rechenmethoden schildern:

Beim statistischen Vergleich der Berechnung der Herzschlagvariation in Ruhelage mit Hilfe der Percentilen-Methode einerseits und des Variationskoeffizienten (VK) andererseits ermittelten wir folgenden hohen Korrelationskoeffizienten in allen Bereichen und bei beiden Kollektiven (siehe auch im Anhang Graphik G 10):

Tabelle 22: Korrelation der beiden Berechnungsmethoden der Herzschlagvariation. Percentilen-Methode und Variationskoeffizient, Messungen in Ruhelage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Kontrollperson	r	0,826	0,800	0,764
	s	0,00001	0,00001	0,00001
Diabetiker	r	0,888	0,867	0,810
	s	0,00001	0,00001	0,00001

Betrachten wir nun den Variationskoeffizienten alleine, so konnte eine Abnahme dieses Parameters mit zunehmendem Alter bei keinem Kollektiv festgestellt werden; die Analyse der Herzschlagvariation im Verhältnis zur Diabetes-Dauer - bei Diabetikern - ergab nur eine schwache Korrelation.

Tabelle 23: Korrelation der Herzschlagvariation mit dem Alter und der Diabetes-Dauer, Messungen in Ruhelage, Berechnungen mittels des Variationskoeffizienten (VK)

Herzschlagvariation (VK und Alter der Kontrollperson	r	- 0,044
	s	0,370
Herzschlagvariation (VK) und Alter der Diabetiker	r	- 0,198
	s	0,019
Herzschlagvariation (VK) und Diabetes-Dauer	r	- 0,211
	s	0,013

Der Vergleich der Variationskoeffizienten der beiden Altersgruppen (älter und jünger als 16 Jahre) oder der männlichen und weiblichen Probanden mittels des U-Testes erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Dies galt für Diabetiker und Kontrollkollektiv gleichermaßen.

Tabelle 24: Vergleich der Herzschlagvariationen der beiden Altersgruppen (älter und jünger als 16 Jahre) bzw. der männlichen und der weiblichen Probanden, jeweils der Diabetiker und der Kontrollpersonen, Messungen in Ruhelage, U-Test, Berechnung der Herzschlagvariation mittels Variationskoeffizient (VK)

Normalpersonen	($\leq$ 16 Jahre gegen $>$ 16 Jahre)	p = 0,566 (n.s.)
Diabetiker	($\leq$ 16 Jahre gegen $>$ 16 Jahre)	p = 0,121 (n.s.)
Normalpersonen	(männlich gegen weiblich)	p = 0,428 (n.s.)
Diabetiker	(männlich gegen weiblich)	p = 0,749 (n.s.)

Die Analyse der Herzschlagvariation der Normalpersonen und der Diabetiker ohne Retinopathie mittels des U-Testes ergab keine signifikanten Abweichungen dieser beiden Gruppen (p = 0,117), dagegen zeigt die Untersuchung der Normalpersonen im Gegensatz zu den Diabetikern mit Retinopathie einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Das gleiche Resultat erbrachte der Vergleich der Variationskoeffizienten der Normalpersonen und der Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a - 4c) (p=0,004) und der Diabetiker mit und ohne Retinopathie (p = 0,0082), (siehe auch im Anhang Graphik G 11).

Hier nochmals die Zusammenfassung dieser Ergebnisse in Form einer Tabelle:

Tabelle 25: Vergleich der Herzschlagvariationen der Normalpersonen mit den Diabetikern ohne, mit und mit schwerer Retinopathie und der Diabetiker ohne und mit Retinopathie, Messungen in Ruhelage, U-Test, Berechnung der Herzschlagvariation mittels des Variationskoeffizienten (VK)

Normalpersonen gegen Diabetiker ohne Retinopathie	$p = 0{,}1172$ (n.s.)
Normalpersonen gegen Diabetiker mit Retinopathie	$p < 0{,}001$
Normalpersonen gegen Diabetiker mit schwerer Retinopathie	$p = 0{,}004$
Diabetiker mit gegen Diabetiker ohne Retinopathie	$p = 0{,}0082$

Die statistische Gesamtauswertung der Herzschlagvariationen der Kontrollpersonen lieferte folgende Ergebnisse (im Gegensatz dazu die von GRÖNEKLEE und Mitarbeitern (118) angegebenen Werte, abgelesen aus Zeichnung 1 und 3 der GRÖNEKLEE'schen Arbeit):

Tabelle 26: Eigene Resultate der Gesamtauswertung unserer Normalpersonen, Messungen in Ruhelage, Berechnungen der Herzschlagvariation mittels des Variationskoeffizienten (VK), daneben abgelesene Resultate aus Zeichnung 1 und 3 der Arbeit von GRONEKLEE und Mitarb. (118)

	Eigene Resultate	GRONEKLEE (118)
arithmetisches Mittel $\bar{x}$:	6,554	8
Standardabweichung s:	2,063	
Standard Error:	0,271	
Minimum MIN:	2,670	3
Maximum MAX:	11,320	14
Spannweite RANGE:	8,650	11
Median (ME):	6,195	
$\pm$ 2 SEM-Bereich:	6,012 -7,096	7-10
Untere Normgrenze (UN):	3,420	

16 Mitglieder des diabetischen Kollektivs zeigten Meßwerte unterhalb der unteren Normgrenze (UN) unseres Normalkollektivs; bei den 4 Probanden mit Zeichen der peripheren Neuropathie fanden sich wiederum extrem niedrige Werte.

IV.7 Zusammenfassung der Meßergebnisse

1. Keine Korrelation der Herzschlagvariation zu Alter oder Diabetes-Dauer (Diabetiker (D) = Normalkollektiv (N))

2. Kein Unterschied zwischen Probanden älter oder jünger als 16 Jahre (D = N)

3. Kein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden (D = N)

4. Kein Unterschied der Herzschlagvariation zwischen Normalpersonen und Diabetikern ohne Retinopathie

5. Signifikanter Unterschied der Herzschlagvariation zwischen Normalpersonen und Diabetikern mit Retinopathie bei folgenden Untersuchungen:
   - Ruhelage
   - wiederholte, standardisierte Valsalva-Manöver
   - Kopftieflage

6. Signifikanter Unterschied der Herzschlagvariation zwischen Normalpersonen und Diabetikern mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c) bei folgenden Untersuchungen:
   - Ruhelage
   - wiederholte, standardisierte Valsalva-Manöver
   - Kopftieflage

7. Signifikanter Unterschied der Herzschlagvariation zwischen Diabetikern mit und ohne Retinopathie bei folgenden Untersuchungen:
   - Ruhelage
   - wiederholte, standardisierte Valsalva-Manöver
   - Kopftieflage

8. Vier Diabetiker mit Zeichen der perhipheren Neuropathie wiesen bei allen Messungen extrem niedrige Werte auf; teilweise befanden sich diese Meßwerte unterhalb der unteren Normgrenze unseres Kollektivs

9. Gute Korrelation zwischen Percentilen-Methode und Variationskoeffizient bei Messungen in Ruhelage

V DISKUSSION

V.1 Korrelation der Herzschlagvariation zum Alter

Im Gegensatz zu den Befunden der überwiegenden Mehrzahl anderer Autoren (56, 118, 138, 199) konnten wir bei keiner unserer Untersuchungsmethoden eine Abnahme der Herzschlagvariation - innerhalb der Altersspanne unseres Kollektivs - mit zunehmendem Alter feststellen. Für diesen Befund bieten sich mehrere Erklärungsmöglichkeiten an:

Zum einen wurden fast alle anderen Studien bei Erwachsenen und nicht, wie die vorliegende, bei Kindern und Jugendlichen vorgenommen. Zum anderen sind die wenigen Messungen bei Kindern und Adoleszenten nur schwer mit unserer Arbeit vergleichbar.

WIELING (259) stellte bei einem sehr großen Kollektiv von Normalpersonen mit einer Altersspanne von 10 bis 65 Jahren die Abnahme der Herzschlagvariation bei tiefer Atmung mit zunehmendem Lebensalter fest; unser Normalkollektiv umfaßt dagegen nur einen Altersbereich von 8 bis 20 Jahren innerhalb dessen sich auch aus den WIELING'schen Daten nur schwerlich eine Altersabhängigkeit nachweisen ließe.

GRÖNEKLEE und Mitarbeiter (118) untersuchten 44 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 und 16 Jahren in Ruhelage und schlossen aufgrund der höheren Herzschlagvariation im Vergleich zu einer früher publizierten Arbeit über Erwachsene (56) auf den Beginn der Abnahme der "beat-to-beat"-Variation schon im Kindes- und Jugendalter. Beide Arbeiten zusammengenommen decken nun aber nicht lückenlos das gesamte Altersspektrum ab (der Bereich zwischen 16 und 20 Lebensjahren bleibt weitgehend unberücksichtigt). Außerdem liegen die Herzschlagvariationen unserer Normalpersonen, sowohl was die Absolutwerte als auch die Spannweite der Verteilung angeht, deutlich unter den von GRÖNEKLEE angegebenen (118). Da sowohl Methodik als auch Gerät und

Berechnungsmethode (Variationskoeffizient) identisch waren, haben wir keine Erklärung für dieses Phänomen.

Wir nehmen an, daß die Begründung für die von uns nicht nachweisbare Altersabhängigkeit der Herzschlagvariation in der großen Streuung der Normalwerte im Kindes- und Jugendalter zu suchen ist, sowie in der Tatsache, daß unsere Arbeit im wesentlichen die relativ kleine Altersspanne von 8 bis 20 Lebensjahren umfaßt.

V.2 Korrelation der Herzschlagvariation zur Diabetes-Dauer

Eine Abhängigkeit der Herzschlagvariation von der Diabetes-Dauer konnten wir nicht feststellen, wobei auch hier zu erwähnen ist, daß unsere Ergebnisse nur für Krankheitsverläufe von weniger als 13 Jahren Dauer repräsentativ sind. Bei angenommener Altersabhängigkeit der Herzschlagvariation werden im Verlauf des Erwachsenenlebens die Meßwerte für die Herzschlagschwankungen sicherlich auch mit zunehmender Diabetes-Dauer zurückgehen. Unsere diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse decken sich mit denen anderer Autoren (118, 150).

V.3 Allgemeines

Wir hatten die Herzschlagvariation als Meßparameter für die cardiovagale Funktion unter Verwendung verschiedener Stimuli untersucht und mußten feststellen, daß zwei unserer fünf Untersuchungsmethoden für unsere Zwecke im Kindes- und Jugendalter unbrauchbar waren. Es handelt sich hierbei um die Messungen bei wiederholten Valsalva-Manövern nach Fahrradergometrie und die Untersuchung der Herzschlagvariation bei tiefer Atmung.

Die beiden Methoden zeigten eine so große Streuung der Meßwerte bei Normalpersonen, daß eine statistisch signifikante Abweichung der diabetischen Probanden nicht zu finden war. Dies galt sogar für Diabetiker mit schweren Augenhintergrundsveränderungen.

Bei der Analyse der Arbeiten anderer Untersucher stellte sich heraus, daß die Herzschlagvariation der erwachsenen Diabetiker sehr wohl geringer ist, als die nichtdiabetischer Vergleichspersonen. Es existieren jedoch nur wenige Studien zu diesem Thema im Kindes- und Jugendalter. YOUNG und Mitarbeiter (261) fanden bei der Aufarbeitung ihrer Ergebnisse 14 von 79 ihrer Probanden (17,7 %) mit abnormen Meßwerten, jedoch verwendeten sie als Berechnungsmethode die Differenz zwischen maximaler und minimaler Herzfrequenz, die den in Kap. III.6.1 besprochenen Beschränkungen unterliegt. Auch erstreckte sich die Altersspanne ihrer Probanden über eine wesentlich geringere Zahl von Jahren (16 bis 19 Jahre). Somit tritt die von uns in der Gesamtauswertung der jüngeren Probanden festgestellte größere Streubreite der Herzschlagvariation geringer in den Vordergrund. Ein direkter Vergleich der YOUNG'schen Resultate mit den unseren ist wegen der unterschiedlichen Altersverteilung und der verschiedenen Berechnungsmethoden schwierig.

Zu den Untersuchungen der Herzschlagvariation in Kopftieflage und während der Valsalva-Versuche nach Fahrradergometrie muß festgestellt werden, daß hier die Anzahl der nicht-diabetischen Probanden zu gering war, um verbindliche und genaue Grenzen des Norm - Areals anzugeben; bei einer Teilnehmerzahl von 20 ist die 2. Percentile nur graphisch und mit einem beträchtlichen Unsicherheitsbereich festzustellen. Deshalb sind die von uns ermittelten unteren Normgrenzen (UN) bei diesen beiden Untersuchungsmethoden nur als angenäherte Werte zu verstehen. Die genauere Festlegung der Norm - Areale erfordert erheblich grössere Probandenzahlen.

V.4 Beziehungen zwischen autonomer Polyneuropathie und Retinopathie

Wenn wir uns nach Ausschluß der Untersuchungen bei tiefer Atmung und während der Valsalva-Manöver nach Ergometrie (siehe Kap. V.3) auf die übrigen drei Verfahren konzentrieren, so finden sich hier keine signifikanten Unterschiede der Herzschlagvariation beim Vergleich der Normalpersonen mit den Diabetikern ohne pathologische Veränderungen des Augenhintergrundes. Die Analyse der Ergebnisse bei den Diabetikern mit pathologischen Augenbefunden im Vergleich zu den Normalpersonen bzw. zu den Diabetikern ohne Retinopathie führte jedoch zu interessanten Resultaten. Bei allen drei Untersuchungsverfahren und in allen drei Bereichen (Ausnahme 95 %-Bereich der Messung in Kopftieflage) zeigten sich signifikante Unterschiede der Herzschlagvariationen im Sinne einer erniedrigten Variationsbreite bei den Probanden mit Retinopathie; sie wurden auch bei dem Vergleich nur der Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a - 4c) mit den Normalpersonen bzw. mit einer gemeinsamen Gruppe, bestehend aus Normalpersonen und Diabetikern ohne Retinopathie nicht gesteigert.

Diese Resultate decken sich mit denen der Studie von GRONEKLEE und Mitarbeitern (118), die ebenfalls bei ihren 44 diabetischen Kindern und Jugendlichen Abnahmen der Herzschlagvariation nur dann nachweisen konnten, wenn schon eine manifeste Retinopathie vorlag. Bei ihrer Untersuchung, die in Ruhelage vorgenommen wurde, lagen die Meßwerte dieser Probanden eher im unteren Bereich als außerhalb des Normareals. Es ist demnach anzunehmen, daß ein enger Zusammenhang existiert zwischen dem Auftreten autonom-polyneuropathischer Veränderungen und der Schädigung des Augenhintergrundes, wobei die Retinopathie den Funktionsminderungen im nervalen Bereich vermutlich vorauseilt (118).

Bei sämtlichen Untersuchungsreihen wurden die niedrigsten Herzschlagvariationen bei Probanden gemessen, die eine Retinopathie mindestens des Stadiums 3a aufwiesen. Auch ließen sich Meßwerte im oberen Normareal (oberhalb des Median-Wertes) bei Diabetikern mit Retinopathie dieser Stadien nur in einem Fall auffinden.

V.5 Beziehungen zwischen autonomer und peripherer Neuropathie

Bei unserer Studie fiel auf, daß die vier diabetischen Probanden, bei denen Hinweise auf das Vorliegen von Schädigungen i.S. einer peripheren Neuropathie vorlagen, zu den Testpersonen gehörten, die regelmäßig extrem niedrige Herzschlagvariationen aufwiesen. Dies galt für alle Untersuchungsmethoden mit Ausnahme der Kopftieflage, da dieser Test bei keinem der Diabetiker mit Verdacht auf periphere Neuropathie durchgeführt wurde. (Die Tatsache, daß alle vier Diabetiker weiblichen Geschlechts waren, ist statistisch ohne Bedeutung.) Bei den Valsalva-Manövern ohne vorhergehende Ergometrie-Belastung wiesen diese vier Diabetikerinnen die niedrigsten Herzschlagvariationen des gesamten Kollektivs auf.

GRONEKLEE legt in seiner Arbeit (118) Wert auf die Feststellung, daß die Herzschlagvariationen seiner Probanden mit Symptomen der peripheren Neuropathie sich ebenfalls eher an der unteren Grenze des Norm-Areals finden lassen. Er ist der Auffassung, daß Verminderung der Herzschlagvariation zusammen mit Zeichen der peripheren Neuropathie auftreten kann, ihnen aber nicht vorauseilt. Dies kommt auch in der Studie von YOUNG und Mitarbeitern zum Ausdruck (261), die abnormale Funktionen peripherer Nerven (sensorische und motorische Nervenleitgeschwindigkeit und sensorische Potential-Amplitude) bei 72 % ihrer Probanden mit Diabetes mellitus nachweisen konnten; die Funktionstests des autonomen Systems fielen bei nur 31 % der Patienten pathologisch aus.

V.6 Aussagewert einer erniedrigten Herzschlagvariation

Bei vielen Untersuchungen der Herzschlagvariation erwachsener Diabetiker hat sich gezeigt, daß meß- und berechenbare Funktionsminderungen im Bereich des autonomen Nervensystems nachgewiesen werden können, lange bevor klinische Symptome bemerkt werden. Daraus resultieren dann Prävalenzangaben der autonomen Polyneuropathie von 9 bis 44 %, für die zumeist kein klinisches Korrelat gefunden werden kann (72, 87, 100, 122, 136, 162, 231, 244, 161). Welche Bedeutung eine Herzschlagvariation unterhalb des Normareales besitzt, bleibt ungeklärt.

Auch bei einigen unserer Untersuchungsreihen fanden sich mehr Meßwerte unterhalb der unteren Normgrenze (UN), als es der statistischen Wahrscheinlichkeit entsprochen hätte. Daraus die Diagnose "Frühstadium der autonomen Polyneuropathie" abzuleiten, erscheint uns sehr fragwürdig. Desgleichen ist es angebracht, bei einer Verbesserung solcher Meßwerte im Rahmen

longitudinaler Kontrollen Skepsis zu bewahren. Wir sehen uns außerstande, einen derartigen Vorgang als "Besserung" oder "Rückgang autonomer Funktionsstörungen" zu interpretieren (57).

Unter den Diabetikern, bei denen Herzschlagvariationen unterhalb unserer unteren Normgrenze gemessen wurden, nehmen zwar jene die niedrigsten Rangplätze ein, bei denen fluoreszenzangiographisch Retinaveränderungen nachgewiesen wurden und/oder Hinweise auf eine periphere Neuropathie bestehen. Dennoch finden sich in diesem Bereich immer wieder Meßwerte einzelner Probanden, die weder nach ihrer Diabetes-Dauer, noch nach ihrer Stoffwechseleinstellung, noch aufgrund ihres klinischen Erscheinungsbildes Anhaltspunkte für das mögliche Bestehen oder den Beginn einer autonomen Nervenschädigung bieten. Sowohl die Beantwortung der Frage, inwieweit diese Meßwerte extreme, aber physiologische Abweichungen von der Norm darstellen, als auch die exakte Festlegung unserer unteren Normgrenze (UN) mittels der Percentilen-Methode bedürfen wesentlich größerer Normalkollektive, als sie uns zur Verfügung standen.

V.7 Vergleich von Befunden bei erwachsenen und jugendlichen Diabetikern

Wenn wir uns vergegenwärtigen, daß unser Normalkollektiv Herzschlagvariationen von erheblicher Streuungsbreite aufwies - d.h., daß das Normareal einen verhältnismäßig großen Bereich abdeckt -, dann kann eine mögliche Erklärung der geringen Anzahl "pathologischer" Meßwerte darin liegen, daß natürlich diese extreme Streubreite eine genaue Diskriminierung abnormer "beat-to-beat"-Variationen erschwert. Andererseits scheint

auch diese Streubreite selbst Hinweis zu sein auf die bei Kindern und Jugendlichen stark ausgeprägte Vagotonie, die uns Herzschlagvariationen erfassen läßt, welche im Erwachsenenalter normalerweise nicht mehr gefunden werden. Eine mögliche Ausnahme könnten Leistungssportler in Ruhe darstellen. Genauere Arbeiten zu diesem Thema sind uns nicht bekannt.

Wahrscheinlich wirkt genau dieser gut ausgebildete Einfluß des N. vagus in der von uns untersuchten Altersgruppe der Abnahme der Herzschlagvariation bei geringen Läsionen des parasympathischen Nervensystems entgegen. Somit können dann Veränderungen dieses Parameters erst später erfaßt werden, als es bei Erwachsenen der Fall zu sein scheint. Dort könnte eine Minderung des ohnehin geringeren Vagustonus aufgrund einer metabolisch/strukturellen Schädigung dieses Nervs die Ursache für eine früher erfaßbare, erhöhte Rate "pathologischer" Meßwerte sein.

V.8 Vergleich der einzelnen Untersuchungsmethoden

Vergleichen wir die einzelnen Untersuchungsmethoden, die wir ausgewählt haben miteinander, so müssen als unbrauchbar die Messungen bei tiefer Atmung und während der Valsalva-Manöver nach Fahrrad-Ergometrie eliminiert werden (siehe Kap. V.3); Funktionsabweichungen eventuell geschädigter Nervenbahnen waren mit ihrer Hilfe bei der von uns untersuchten Altersgruppe nicht nachweisbar. Die restlichen drei Methoden, also die Messung in Ruhelage, in Kopftieflage und während des Valsalva-Manövers, weisen jeweils eigene Vor- und Nachteile auf.

Wie schon erwähnt (Kap. V.6) müssen gerade bei der Messung in Kopftieflage größere Normalkollektive zur exakten Festlegung der unteren Normgrenze (UN) untersucht werden. Der technische Aufwand dagegen ist gering, ein Kipptisch ist nicht notwendig; wir begnügten uns damit, das Fußende unserer Untersuchungsliege auf Holzklötze zu stellen.

Die standardisierten Valsalva-Manöver sind nicht für alle Kinder leicht durchzuführen - zwei Kinder mußten von der Teilnahme an diesem Teil der Studie deswegen ausgeschlossen werden - und sie bedingen eine Festlegung des unteren Alterslimits bei den zu untersuchenden Probanden bei ca. 8 Lebensjahren. Gerade für die jüngeren Testpersonen kann diese Untersuchungsmethode eine gewisse streßbetonte Situation beinhalten. Trotz allen vorherigen Obens treten dann möglicherweise psychische Einflußfaktoren auf Vagustonus und Nervenfunktion zum Vorschein, die das Meßergebnis fragwürdig und schwer interpretierbar erscheinen lassen. Vielleicht kann auch hier eine Erklärung für die niedrigen Herzschlagvariationen bei Patienten gefunden werden, bei denen wir aufgrund ihres klinischen Erscheinungsbildes keine solchen Werte erwartet hätten (siehe auch Kap.V.6). Auch erfordert der Valsalva-Versuch eine Kooperation der Probanden, welche gerade im Pubertätsalter manchmal eher lässig und ohne eigentliche Konzentration gewährt wird. Wiederum ist der technische Aufwand zur Durchführung der standardisierten Manöver gering; wir verwendeten das Manometer-Teil eines zwar noch geeichten, aber nicht mehr verwendeten Blutdruckmeßgerätes.

Am einfachsten durchzuführen und am angenehmsten für Untersucher und Untersuchten ist mit Sicherheit die Messung in Ruhelage: es wird eine Liege und ein ruhiger Raum benötigt, sowie etwas Zeit. Die äußeren Störmöglichkeiten beschränken sich damit auf eine eventuelle Erregung des Probanden, die sich außer durch direkte Beobachtung auch durch die am Monitor angezeigte, erhöhte Herzfrequenz ablesen läßt. Bei Herzfrequenzen oberhalb

von 90 Schlägen/Minute verlängerten wir die Ruhepause vor Beginn der Messung, um dem zu Untersuchenden weitere Gelegenheit zu geben, sich zu entspannen. Nach spätestens 10 Minuten wurde jedoch mit der Erfassung der Herzschlagintervalle begonnen.

Nach Auswertung der Meßergebnisse zeigte sich, daß die Signifikanzniveaus der Variationsunterschiede, etwa zwischen den Diabetikern mit Retinopathie und den Normalpersonen, bei den Untersuchungen in Ruhelage eindeutig am höchsten waren (siehe Tabelle 8). Offenbar ist die Diskriminierung zwischen "normal" und "pathologisch" mit Hilfe dieser Methode am ausgeprägtesten. Dieser Befund läßt erkennen, daß unserer anfänglichen Oberlegung, Untersuchungssituationen zu wählen, die eine möglichst große Herzschlagvariation zur Folge haben, kein so großes Gewicht beizumessen ist, wie wir ursprünglich angenommen hatten. Eventuell machen die schon beim Valsalva-Versuch angesprochenen psychischen und physischen Störfaktoren (siehe Beginn dieses Kapitels) die Vorteile der durch Stimulation aufgeweiteten "beat-to-beat"-Variation zunichte. Auch erzeugen Versuche wie die Durchführung tiefer Atmung bei einer Frequenz von 6 Atemzügen/Minute oder standardisierter Valsalva-Manöver mit oder ohne vorhergehende Ergometer-Belastung solch komplexe physiologische Funktionsabläufe, sowohl auf cardiovasculärer als auch auf psychischer und nervaler Ebene, daß hier sicher Störmöglichkeiten verborgen liegen, die wir nicht einzuschätzen vermögen. Darüberhinaus wird die Unsicherheit über das, was eigentlich gemessen wird, noch vergrößert.

Wenn wir uns fragen, welchen Informationszuwachs wir dadurch erhalten, daß wir außer der Untersuchung in Ruhelage auch Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver oder bei Kopftieflage durchführen, so kommen wir zu folgenden Antworten:

1. Soweit bisher festgestellt werden kann, bietet uns die Messung der Herzschlagvariation in Kopftieflage keinen weiteren Informationszuwachs gegenüber der in horizontaler Ruhelage. Wir erzeugten mit dieser Methode zwar, wie erwartet, eine im Durchschnitt größere "beat-to-beat"-Variation als in Ruhelage (Tabelle A 7), der Vorteil der genaueren Abgrenzung niedriger Werte blieb aber aus: die Signifikanzniveaus sind niedriger, die Diskriminierung "normal" gegen "pathologisch" bleibt unbefriedigend. Die Diabetiker mit schwerer Retinopathie wiesen bei dieser Untersuchung gegenüber den Normalpersonen nicht so stark erniedrigte Meßwerte auf, wie bei der Messung in Ruhelage. Dennoch bedarf diese Methode, bevor ein endgültiges Urteil gefällt werden kann, einer intensiveren Überprüfung anhand eines Normalkollektivs, das zumindest 100 Probanden umfassen sollte. Auch die Beziehung der Herzschlagvariation bei dieser Untersuchung zur peripheren Neuropathie könnte somit genauer erforscht werden, als es uns möglich war.

2. Die Messung der Herzschlagvariation während standardisierter Valsalva-Manöver bietet nach unseren Erkenntnissen keinen weiteren Informationszuwachs gegenüber der Untersuchung in Ruhelage. Bei keinem Vergleich wurden mit diesem Verfahren ähnlich gute Ergebnisse erzielt.

3. Bei der Frage der Beziehung zwischen erniedrigter Herzschlagvariation und peripherer Neuropathie überraschte die Entdeckung, daß gerade bei jenen vier Patientinnen, die Hinweise auf eine solche Nervenschädigung aufwiesen, die niedrigsten Herzschlagvariationen gefunden wurden. Dennoch rechtfertigt dieser Befund unseres Erachtens nicht die Durchführung der Messung während wiederholter Valsalva-Manöver, da gerade bei der Messung in Ruhelage dieselben vier Patientinnen zwar nicht an der Spitze des "pathologischen" Bereiches lagen, aber doch nahe der unteren

Normgrenze. Außerdem wäre auch hier eine Oberprüfung der unteren Normgrenze anhand eines größeren Normalkollektivs wünschenswert, sollte die Herzschlagvariation während standardisierter Valsalva-Manöver als klinischer Test verwendet werden.

Somit bleibt die einfachste und die mit geringstem Aufwand durchzuführende Methode zugleich die mit dem größten Informationsgehalt:

- Die Messung in Ruhelage bei normaler Atmung

V.9 Vergleich von 80 %-, 90 %- und 95 %-Bereich

Es stellt sich nun die Frage, welcher der drei gewählten Bereiche der Percentilen-Verteilung der Herzschlagintervalle - der 80 %-, der 90 %- oder der 95 %-Bereich - die genaueste Information über die Herzschlagvariation eines Individuums liefert. Da es keine statistische Berechnungsmethode gibt, die diese Frage mit Genauigkeit beantworten könnte, kann nur versucht werden, auf indirektem Wege zu einer Lösung zu gelangen.

Uns fiel auf, daß bei sämtlichen nicht-parametrischen Testverfahren, bei denen zwei Kollektive miteinander verglichen wurden (z.B. Diabetiker mit Retinopathie gegen Normalpersonen), die Signifikanzniveaus vom 80 %-Bereich bis hin zum 95 %-Bereich abnahmen (siehe Tabellen 8 bis 10), natürlich nur, sofern signifikante Unterschiede überhaupt nachweisbar waren. Beim Vergleich der Herzschlagvariation der Kontrollpersonen gegenüber jener der Diabetiker mit Retinopathie (alle Stadien), bzw. mit Retinopathie der Stadien 3a bis 4c, fanden

sich - in Kopftieflage - sogar nur im 80 %- und im 90 %-Bereich signifikante Unterschiede, während im 95 %-Bereich keine Abweichungen nachweisbar waren. Auch zeigte sich, daß in Ruhelage die Korrelation des 80 %-Bereiches zum Variationskoeffizienten eindeutig höher liegt, als die der anderen Bereiche (siehe Tabelle 40).

Uns erscheint somit die Aussage berechtigt, daß der 80 %-Bereich (10. bis 90. Percentile) die größte Trennschärfe aufweist und deshalb auf die Ermittlung des 90 %- und des 95 %-Bereiches verzichtet werden kann.

V.10 Verwendbarkeit als Methode für Reihenuntersuchungen (Screening)

Zu Beginn dieser Studie hatten wir darüber nachgedacht, daß es wünschenswert sei, eine einfache Methode zu entwickeln, die zum Screening unserer Diabetiker auf funktionelle Veränderungen des autonomen Nervensystems eingesetzt werden könnte. Nach dem Abschluß unserer Untersuchungen sehen wir uns veranlaßt, unsere Überlegungen neu zu überdenken.

Sicher hat die Untersuchung der Herzschlagvariation beim erwachsenen Diabetiker ihre Berechtigung; dort scheint die zeitliche Lücke zwischen dem ersten Auftreten von meßbaren Veränderungen und dem Erkennen klinischer Symptome sehr groß zu sein. Somit finden sich auch bei einer ansehnlichen Anzahl von Diabetikern Hinweise auf autonome Schädigungen, mehr, als es aufgrund klinischer Befunde zu erwarten wäre. Zum einen ist diese Feststellung dort von prognostischer Bedeutung (61, 88), zum anderen gestattet sie auch mögliche therapeutische Interventionen (z. B. Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit herkömmlicher Behandlung oder durch Insulinpumpen),

obwohl eine kausale Therapie leider nicht möglich ist.

Bei Kindern und Jugendlichen scheint dies nicht der Fall zu sein. Selbst wenn man von der Vorstellung ausgeht, daß eine Herzschlagvariation unterhalb des Normareals des 80 %-Bereiches der Herzschlagintervalle in Ruhelage gleichbedeutend wäre mit der Diagnose "Veränderungen im Sinne einer beginnenden autonomen Polyneuropathie", träfe diese Feststellung nur für 4,62 % unserer diabetischen Probanden zu. Möglicherweise verdeckt der hohe Vagustonus bei Kindern die Abnahme der Herzschlagvariation so sehr, daß ein viel geringerer Prozentsatz an "pathologischen" Werten gefunden werden kann und die Lücke zwischen untersuchungstechnisch Meßbarem und klinisch Sichtbarem an Wichtigkeit einbüßt. Frühdiagnosen oder frühzeitige Verdachtsmomente wären somit seltener zu ermitteln.

Wir sind daher der Auffassung, daß bei Kindern und Jugendlichen zwar eine effiziente Methode zur Früherkennung der vagalen Funktionsminderungen immer noch benötigt wird, daß aber eine Untersuchungsweise, wie die in unserer Studie erprobte, mit der aufgrund mangelnder Trennschärfe nur eine so geringe Anzahl "pathologischer" Werte erfaßt werden kann, als Screening-Test weder geeignet noch wünschenswert erscheint. Der technische Aufwand wird nicht durch die Resultate und deren klinische Konsequenzen gerechtfertigt. Der Unterschied zur Erwachsenenmedizin soll an dieser Stelle nochmals betont werden.

Die in dieser Studie als praktikable Methode herausgestellte Messung der Herzschlagvariation in Ruhelage kann also weder als Screening-Methode noch zur Frühdiagnose empfohlen werden - hier wären sensiblere Tests erforderlich -, jedoch sehen wir einen möglichen Anwendungsbereich bei der Oberprüfung klinischer Symptome, z.B. der Orthostase, deren Zuordnung zum Komplex der diabetogenen autonomen Polyneuropathie schwierig

erscheint. Sicher ist für diese Zwecke die Anschaffung eines NEUROCARD-ANALYZERS ein extrem aufwendiges Verfahren, jedoch sollte überprüft werden, ob nicht Abweichungen der Herzschlagvariation in diesen pädiatrischen Einzelfällen einfacher und ebenso präzise mit Hilfe eines Maßstabes und eines EKG-Papierstreifens erfaßt werden können.

Wir sind der Meinung, daß sich hier die Möglichkeit der sinnvollen Fortsetzung dieser Arbeit bietet und unter Verwendung unserer Resultate eine in Klinik oder Praxis einsetzbare Untersuchungsmethode entwickelt werden könnte, die es ermöglichen würde, mit geringem zeitlichem und technischem Aufwand die Verdachtsdiagnose "Diabetogene Autonome Polyneuropathie" zu stützen oder abzuschwächen.

V.11 Zusammenfassende Diskussion

Von den in dieser Studie überprüften Untersuchungsmethoden zur Erfassung cardiovagaler Funktionsminderungen bei juvenilen Diabetikern wurde von uns die Messung der Herzschlagvariation in Ruhelage als geeignet angesehen. Die Ermittlung des 80 %-Bereiches der Herzschlagintervalle eines Probanden (Bereich zwischen der 10. und der 90. Percentile der Herzschlagintervalle) wurde als repräsentative Größe für das Ausmaß der "beat-to-beat"-Variation eingeschätzt.

Probanden mit Retinopathie und/oder peripher-neuropatischen Schädigungsmustern wiesen sowohl als Einzelpersonen, wie auch als Kollektiv niedrige Herzschlagvariationen auf, teilweise unterhalb der unteren Normgrenze (UN) des Normalkollektivs.

Dennoch kann diese Methode wegen des großen apparativen Aufwandes, wegen der Streubreite der Meßwerte bei Kindern und Jugendlichen und wegen der daraus resultierenden geringen Anzahl ermittelter "pathologischer" Herzschlagvariationen nicht als Screening-Test zur Frühdiagnose cardio-vagaler Funktionsänderungen empfohlen werden. Sie erscheint jedoch geeignet zur genaueren Einordnung fraglicher Symptome der diabetischen autonomen Polyneuropathie.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Herzschlagintervalle von 108 jugendlichen Diabetikern und 59 Normalpersonen im Kindes- und Jugendalter wurden in folgenden Untersuchungssituationen direkt erfaßt:

- in Ruhelage bei normaler Atmung
- bei tiefer Atmung mit einer Frequenz von ca. 6 Atemzügen/Minute
- während wiederholter, standardisierter Valsalva-Manöver
- während wiederholter, standardisierter Valsalva-Manöver in der Erholungsphase nach Fahrrad-Ergometrie
- in Kopfieflage

Aus den nicht normalverteilten Herzschlagintervallen wurde mit Hilfe verteilungsfreier Methoden ein Meßparameter für die Herzschlagvariation als Maß für die Integrität des cardiovagalen Systems ermittelt. Verwendet wurden der 80 %-, der 90 %- und der 95 %-Bereich der Percentilen-Verteilung dieser Intervalle bei den einzelnen Probanden.

Als bestgeeignete Untersuchungstechnik zur Erfassung der Abnahme der Herzschlagvariation stellte sich die Messung in Ruhelage unter Anwendung des 80 %-Bereiches der Herzschlagintervalle heraus.

Eine Abhängigkeit der Herzschlagintervalle vom Alter oder - bei Diabetikern - von der Diabetes-Dauer konnte nicht nachgewiesen werden.

Beim Vergleich einzelner Untergruppen konnten wir aufzeigen, daß die Diabetiker mit Augenhintergrundsveränderungen und/ oder Zeichen der peripheren Neuropathie niedrigere Meßwerte aufwiesen als das Kontrollkollektiv oder Diabetiker ohne solche Schädigungen. Dies weist auf einen zeitlichen Zusammenhang im Auftreten dieser diabetogenen Spätfolgen hin.

Wir können die hier herausgestellte Meßmethode zwar nicht als Screening-Test zur Frühdiagnose cardio-vagaler Veränderungen im Rahmen der diabetischen autonomen Polyneuropathie empfehlen; jeoch bietet sich die Erfassung der Herzschlagvariation in Ruhelage als ein Verfahren an, welches die genauere Zuordnung fraglicher klinischer Symptome zum Komplex der autonomen Polyneuropathie ermöglicht.

VII. LITERATURVERZEICHNS

1 AAGENAES, O. (1961): Neurological complications in younger diabetics, with special reference to autonomic disturbances
4e Congrès de la Féd. Internat. du Diabète, pp 498
(M. Demole, Genova)

2 AAGENAES, O. (1962): Neurovascular examination of the lower extremities in younger diabetics
Copenhagen: Hamburgers Bogtrykkeri, pp 258

3 AAGENAES, O., AABECH, H., LOFTHAUG, I.J. (1981): Autonomic neuropathy in children and young adults
In: Pediatric and adolescent endocrinology, Weber, B. (ed): Diabetic angiopathy in children
Vol. 9, 287-291, Karger, Basel

4 ALLWOOD M.J., HENSEL, H., PAPENBERG, J. (1959): Muscle and skin blood flow in the human forearm during insulin hypoglycaemia
J. Physiol. (London) 147:269-273

5 APPENZELLER, O., GOSS, J. (1970): Glucose and baroreceptor function. Effects of oral administration of glucose on baroreceptor function in cerebrovascular disease and in other disorders with baroreceptor reflex block
Arch. Neurol. 23:137-146

6 AUCHE, B. (1890): Des altérations des nerfs périphériques chez les diabétiques
Arch. Med. Exp. Anat. Pathol. 2:635-652

7 BALDWA, V.S., EWING, D.J. (1977): Heart rate response to valsalva manoeuvre. Reproducibility in normals and relation to variation in resting heart rate in diabetics
Br. Heart J. 39:641-644

9 BANNISTER, R., ARDILL, L., FENTEM, P. (1967): Defective autonomic control of blood vessels in idiopathic orthostatic hypotension
Brain 90:725-746

10 BARANY, F.R. (1955): Abnormal vascular reactions in diabetes mellitus. A clinical physiological study
Acta Med. Scand. Suppl. 204

11 BARANY, F.R., COOPER, E.H. (1956): Pilomotor and sudomotor innervation in diabetes
Clin. Sci. 15:535-540

12 BARCROFT, H., BROD, J., HEJL, Z. et al (1960): The mechanism of the vasodilatation in the forearm muscle during stress (mental arithmetic)
Clin. Sci. 19:577-586

13 BARGEN, J.A., BOLLMAN, J.L., KEPLER, E.J. (1936): The diarrhea of diabetes and steatorrhea of pancreatic insufficiency
Mayo Clin. Proc. 11:737-742

14 BARON, J.H., NABARRO, J.D.N. (1973): Pancreatic exocrine function in maturity onset diabetes mellitus
Br. Med. J. 4:25-27

15 BARON, J.H. (1974): Autonomic neuropathy and autovagotomy
Br. Med. J. 3:408-409

16 BARTELHEIMER, H. (1959): Symptomatologie und Therapie des diabetischen Koma
Dtsch. Med. Wochenschr. 84:897-902

17 BEARWOOD, J.T. (1935): The abdominal symptomatology of diabetic acidosis
JAMA 105:1168-1172

18 BENNETT, T., HOSKING, D.J., HAMPTON, J.R. (1975): Cardiovascular control in diabetes mellitus
Br. Med. J. 2:585-587

19 BENNETT, T., HOSKING, D.J., HAMPTON, J.R. (1976): Baroreflex sensitivity and responses to the valsalva maneouvre in subjects with diabetes mellitus
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 39_178-183

20 BENNETT, T., JOSKING, D.J., HAMPTON, J.R. (1976): Cardiovascular reflex responses to apnoeic face immersion and mental stress in diabetic subjects
Cardiovasc. Research 10:192-199

21 BENNETT, T., FENTEM, P.H. et al (1977): Assessment of vagal control of the heart in diabetes: Measures of R-R interval variation under different conditions
Br. Heart J. 39:25-28

22 BENNETT, T., FARQUHAR, I.K. et al (1978): Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus
Diabetes Vol. 27, No. 12:1167-1174

23 BENNETT, T., HOSKING, D.J., HAMPTON, J.R. (1979): Cardiovascular responses to lower body negative pressure in normal subjects and in patients with diabetes mellitus
Cardiovasc. Res. 13:31-38

24 BERNER, J.H. (1952): Orthostatic hypotension in diabetes mellitus
Acta Med. Scand. 143:336-340

25 BERTRAM, F. (1932): Pathogenese und Prognose des Koma diabeticum
Ergebn. Inn. Med. 43:258-365

26 BHATIA, S.G., SAINANI, G.S., NAYAK, N.J., DIWATE, P.G. (1976): Valsalva maneouvre as a test of autonomic neuropathy in diabetes mellitus
J. Ass. Physiol. India 24:89-93

27 BIBERGEIL, H. (1974): Diabetes mellitus
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, DDR

28 BLAIR, D.A., GLOVER, W.E., GREENFIELD, A.D.M., RODDI, I.C. (1959): Excitation of cholinergic vasodilator nerves to human skeletal muscles during emotional stress
J. Physiol. 148:633-647

29 BLOOM, A.A., STACHENFELD, R. (1969): Diabetic cholecystomegaly
J. Amer. Med. Ass. 208:357-359

30 BÜGER, A., WENDT, H. (1933): Ober den pseudoperitonitischen Symptomenkomplex im Koma diabeticum
Med. Klin. 29:1203-1204

31 BORST, C., HOLLANDER, A.P., BOUMAN, L.N. (1972): Cardiac acceleration elicited by voluntary muscle contraction of minimal duration
J. Appl. Physiol. 32:70-77

32 BRADLEY, R.F., SCHONFELD, A. (1962): Diminished pain in diabetic patients with acute myocardial infarction
Geriatrics 17:322-326

33 BRICK, I.(1966): Circulatory response to immersing the face in water
J. Appl. Physiol. 21 (I):33-36

34 BROD, J. (1970): Haemodynamics and emotional stress.
In: Psychosomatics in essential hypertension. Koster, M., Musaph, H., Visser, P. (ed): Bibliotheca Psychiatrica 144:13-33, Karger, Basel

35 BUCK, A.C., McRAE, C.U. et al (1973): Abnormal detrusor function in asymptomatic diabetes
Br. J. Surg. 60:310

36 BUCK, A.C. et al (1976): Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes
Diabetologia 12:251-258

37 BURGER, W., BIEWALD, W., WEBER, B. (1982): Pseudoperitonitis diabetica
Monatsschr. Kinderhlkde. 130:200-260

38 BUZZARD, T. (1980): Illustrations of some less known forms of peripheral neuritis - especially alcoholic monoplegia and diabetic neuritis
Br. Med. J. 1980 I:1419-1422

39 De CALVI, M. (1864): Recherches sur les accidents diabétiques et essai d'une théorie générale du diabétique
Paris, P. Asselin

40 CAMPBELL, A., CONWAY, H. (1960): Gastric retention and hypoglycemia in diabetes
Scott. Med. J. 5:167-168

41 CAMPBELL, I.W., EWING, D.J. et al. (1974): Testicular pain sensation in diabetic autonomic neuropathy
Br. Med. J. 2:638-639

42 CAMPBELL, I.W., DUNCAN, L.J.P. et al. (1975): Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation
JAMA 233:166-168

43 CAMPBELL, I.W., EWING, D.J., CLARKE, B.F. (1975): 9-Alpha-Fludrocortisone in the treatment of postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy
Diabetes 24:381-384

44 CAMPBELL, I.W., EWING, D.J. et al (1976): Plasma renin activity in diabetic autonomic neuropathy
Eur. J. Clin. Invest. 6:381-385

45 CAMPBELL, I.W., EWING, D.J., CLARKE, B.F. (1976): Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension
Br. Med. J. I:872-874

46 CAMPBELL, L.V., KRAEGEN, E.W., LAZARUS, L. (1977): Defective blood glucose counter-regulation in diabetics is a selective form of autonomic neuropathy
Diabetes 24:381-384

47a CAMPBELL, I.W., HEADING, R.C. et al (1977): Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy assessed by a double isotope scanning technique
Gut 18:462-467

47b CAMPBELL, I.W., EWING, D.J., CLARKE, B.F. (1976): Painful myocardial infarction in severe diabetic autonomic neuropathy
Acta Diabeto. Lat. 15:201-204

48 CAMPBELL, I.W. et al (1980): Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy.
In: (Hormone and metabolic research, Suppl. 9:81-86)
Pfeiffer, E.F., Rall, J.E. (ed): Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

49 CAMPBELL, I.W., EWING, D.J., CLARKE, B.F. (1980): Tests of cardiovascular reflex function in diabetic autonomic neuropathy
In: (Hormone and metabolic research, Suppl. 9:61-68)
Pfeiffer, E.F., Rall, J.E. (ed): Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

50 CAMPBELL, I.W. et al (1981): Peripheral and autonomic nerve function in diabetic ketoacidosis
In: Pediatric and adolescent endocrinology. Vol 9:241-248
Weber, B. (ed). Diabetic angiopathy in children
Karger, Basel

51 CAVIEZEL, F., PICOTTI, G.B. et al (1982): Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in diabetic patients with and without autonomic neuropathy at rest and during sympathetic stimulation
Diabetologia 23:19-23

52 CHAY, W.Y., SHAY, H., SHUMAN, C.R. (1963): External pancreatic secretion in diabetes mellitus
Ann. Intern. Med. 59:812-821

53 CHRISTENSEN, N.J. (1972): Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and in hypophysectomised subjects
J. Clin. Invest. 51:779-787

54 CHRISTENSEN, N.J. (1979): Plasma noradrenaline and adrenaline measured by isotope-derivate assay. A review with special reference to diabetes mellitus
Dan. Med. Bull. 26:17-36

55 CHRISTLIEB, A.R., MUNICHOODAPPA, C., BRAATEN, J.J. (1974): Decreased responses of plasma activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension
Diabetes 23:835-840

56 CICMIR, I.J., GRONEKLEE, D. et al (1980): Studies of heart rate oscillations in diabetics at rest
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:73-76. Pfeiffer, E.F., Rall, J.E. (ed). Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thime Verlag, Stuttgart, New York

57 CICMIR, I., BERGER, H. et al (1982): Veränderungen der Mydriase-Geschwindigkeit - ein neuer quantitativer Parameter für akute reversible und chronische Zeichen einer autonomen Neuropathie am Auge (Abstract)
In: Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel, Heft 2, Band 3, Sonderdruck, S. 66-67

58 CICMIR, I., KASHIWAGI, S. et al (1983): Verbesserung autonomer Nervenfunktionen bei Diabetikern nach einjähriger Insulinpumpentherapie (CIIS). (Abstract)
In: Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel, Heft 2, Band 4, Sonderdruck, S. 75

59 CICMIR, I., BERGER, H., GRIES, F.A. (1983): Die diabetische Polyneuropathie
Deutsches Ärzteblatt, Ausgabe B, 32:25-31

60 CLARKE, B.F., EWING, D.J., CAMPBELL, I.W. (1979): Diabetic autonomic neuropathy
Diabetologia 17:195-212

61 CLARKE, B.F., CAMPBELL, I.W., EWING, D.J. (1980): Prognosis in diabetic autonomic neuropathy
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:101-104
Pfeiffer, E.F., Rall, J.E. (ed). Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

62 CLARKE, B.F., EWING, D.L., CAMPBELL, I.W. (1980): Clinical features of diabetic autonomic neuropathy
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:50-60
Pfeiffer, E.F., Rall, J.E. (ed). Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

63 CLARKE, B.F., EWING, D.J., CAMPBELL, I.W. (1981): Diagnostic tools for the early detection of diabetic autonomic neuropathy
In: Pediatric and adolescent endocrinology, Vol. 9: 273-286. Weber, B. (ed). Diabetic angiopathy in children
Karger, Basel

64 COBURN, W.M. (1967): Esophageal motility in diabetes
Lancet 2:261

65 CONDON, J.R., SULEMAN, M.I. et al (1973): Cholestyramin and diabetic and post-vagotomy diarrhea (Letter)
Br. Med. J. IV:423

66 CORBETT, J.L. (1969): Some aspects of the autonomic nervous system in normal and abnormal man
D. Phil. Thesis, University of Oxford

67 CORDES, U., BAYER, J., v. UNGERN-STERNBERG, A. (1980): Plasma catecholamines in long-term diabetes
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:90-93
Pfeiffer, E.F., Rall, J.E. (ed). Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

68 COOTE, J.H., HILTON, S.M., PEREZ-GONZALEZ, J.F. (1971): The reflex nature of the pressure response to muscular exercise
J. Physiol. 215:789-804

69 CRYER, P.E., WEISS, S. (1976): Reduced plasma norepinephrine response to standing in autonomic dysfunction
Arch. Neurol. 33:275-277

70 DIAMOND, M.A., MURRAY, A.R., SCHMID, P.G. (1970): Idiopathic postural hypotension: Physiological observations and report of a new mode of therapy
J. Clin. Invest. 49:1341-1348

71 DOTEVALL, G., FAGERBERG, S.E. (1972): Vagal function in patients with diabetic neuropathy
Acta Med. Scand. 191:21-24

72 DYRBERG, T., BENN, J. et al (1981): Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests
Diabetologia 20:190

73 ECKBERG, D.J., DRABINSKY, M., BRAUNWALD, E. (1971): Defective cardiac parasympathetic control in patient with heart disease
N. Engl. J. Med. 285:877-883

74 EDELMAN, N.H. et al (1070): The effects of abnormal sympathetic nervous function upon the ventilatory response to hypoxia
J. Clin. Invest. 49:1153-1165

75 EDMONDS, M.E. et al (1982): Medial arterial calcification and diabetic neuropathy
Br. Med. J. 284:982

76 ELLENBERG, M. (1958): Diabetic neuropathy presenting as the initial clinical manifestation of diabetes
Am. J. Med. 49:620-631

77 ELLENBERG, M. (1966): Diabetic neurogenic vesical dysfunction
Arch. Intern. Med. 117:348-354

78 ELLENBERG, M., WEBER, H. (1966): Retrograde Ejaculation in diabetic neuropathy
Ann. Intern. Med. 65:1237-1246

79 ELLENBERG, M., WEBER, H. (1967): The incipient asymptomatic diabetic bladder
Diabetes 16:331-335

80 ELLENBERG, M., COHEN, B. (1968): Diabetic esophageal neuropathy
Diabetes 17:322, Abstract

81 ELLENBERG, M. (1971): Impotence in diabetes: The neurologic factor
Ann. Intern. Med. 75:213-219

82 ELLENBERG, M. (1977): Female sexuality in the diabetic
Mt. Sinai. J. Med. N. Y. 44:495-500

83 ELISBERG, E.I. (1963): Heart rate response to valsalva maneouvre as a test of circulatory integrity
J. Am. Med. Ass. 186:200-205

84 EMMETT, J.L. (1949): Urinary retention from imbalance of detrusor and vesical mech. Treatment by transurethral resection
J. Urol. 61:244-257.

85 EVANS, R.J.C., BENSON, M.K., HUGHES, D.T.D. (1971): Abnormal chemoreceptor response to hypoxia in patients with tabes dorsalis
Br. Med. J. I:530-531

86 EWING, D.J., CAMPBELL, I.W., BURT, A.A., CLARKE, B.F. (1973): Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy
Lancet I:1354-1356

87 EWING, D.J. et al (1974): Cardiovascular responses to sustained handgrip in normal subjects and in patients with diabetes mellitus. A test of autonomic function
Clin. Sci. Molec. Med. 46:295-206

88 EWING, D.J., CAMPBELL, I.W., CLARKE, B.F. (1976): Mortality in diabetic autonomic neuropathy
Lancet I: 601-603

89 EWING, D.J., CAMPBELL, I.W. et al (1978): Immediate heart rate response to standing: A simple test for autonomic neuropathy in diabetes
Br. Med. J. I:145-147

90 EWING, D.J. (1978): Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy
Clin. Scince and Mol. Med. 55:321-327

91 EWING, D.J., HUME, L. et al (1979: Autonomic mechanism in normal immediate heart rate response to standing
J. Appl. Physiol.

92 EWING, D.J., CAMPBELL, I.W., CLARKE, B.F. (1980): Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications
Ann. Int. Med. 92 (part 2):308

93 EWING, D.J., CAMPBELL, I.W., CLARKE, B.F. (1981): Heart rate changes in diabetes mellitus
Lancet I:183-186

94 EWING, D.J., BORSEY, D.Q. et al (1983): Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus
Diabetes 32:101-105

95 EWING, D.J., CAMPBELL, I.W., CLARKE, B.F. (1978): Unpublished

96 FAERMAN, I. et al (1971): Asymptomatic neurogenic bladder in juvenile diabetics
Diabetologia 7:168-172

97 FAERMAN, I., FACCIO, E. et al (1977): Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients
Diabetes 26:1147

98 FAERMAN, I., FACCIO, E. et al (1982): Autonomic neuropathy of the skin: A histological study of the sympathetic nerve fibres in diabetic anhydrosis
Diabetologia 22:96-99

99 FEGETTER, G.Y., PRINGLE, R. (1963): Long-term results of bilateral vagotomy and gastrojejunostomy for chronic duodenal ulcer
Surg. Gynaecol. Obstet. 116:175-179

100 FEKETE, T., RUB, D., BOGDAN, E. (1976): Absence of respiratory arrhythmia, a possible symptom of cardiac autonomic polyneuropathy in diabetes mellitus.
Diabetologia 12:390. 12th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Helsinki, Finland, Sept 1-3, 1976) Abstract

101 FILLER, J. et al (1965): Respiratory control in familial dysautonomia
J. Pediatrics 66:509-516

102 FISHER, M.L., NUTTER, D.O., JACOBS, W., SCHLANT, R.C. (1973): Haemodynamic responses to isometric exercise (handgrip) in patients with heart disease
Brit. Heart J. 35:422-432

103 FRASER, D.M., CAMPBELL, I.W. et al (1977): Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus
Diabetes 26:546-550

104 FRENCH, E.B., KILPATRICK, R. (1955): The role of adrenaline in hypoglycaemic reactions in man
Clin. Scien. 14:639

105 FREYSCHUSS, U.(1970): Elicitation of heart rate and blood pressure increase on muscle contraction
J. Appl. Physiol. 28:758-760

106 FRIMODT-MOLLER, C. (1976): Diabetic cystopathy. I: A clinical study of the frequency of bladder dysfunction in diabetics
Dan. Med. Bull. 23:267-278

107 GARCIA-BUNUEL, L. (1978): Cardiorespiratory arrest in diabetic autonomic neuropathy
Lancet I:935

108 GEITELSON, S., SCHWARTZ, A. et al (1963): Gallbladder dysfunction in diabetes mellitus. The diabetic neurogenic gallbladder
Diabetes 12:308-312

109 GERICH, J.E., LANGLOIS, M. et al (1973): Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect
Science 182:171-173

110 GILLESPIE, J.A. (1961): Extent and permanence of denervation produced by lumbar sympathectomie. A quantitative investigation of its effect on sudomotor activity
Br. Med. J. 1:79-83

111 GOLDSTEIN, F., WIRTS, C.Q., KOWLESSAR, O.D. (1970): Diabetic diarrhea and steatorrhea. Microbiologic and clinical observations
Ann. Intern. Med. 72:215-218

112 GOODMAN, J.I. (1966): Diabetic anhydrosis
Am. J. Med. 41:831-835

113 GOYAL, R.K., SPIRO, H.M. (1971): Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus
Med. Clin. North Am. m5:1031-1044

114 GREEN, P.A., BERGER, K.G., SPRAGUE, R.G. (1968): Control of diabetic diarrhea with antibiotic therapy
Diabetes 17:385-387

115 GREENE, L.F., KELALIS, P.P., WEEKS, R.E. (1963): Retrograde ejaculation of semen due to diabetic neuropathy. Report of 4 cases
Fertil, Steril 14:617-625

116 GRIBBIN, B., PICKERING, T.G., SLEIGHT, P., PETO, R. (1971): Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man
Circ. Research 29:424-431

117 GRODZKI, M., MAZURKIEWICZ-ROZYNSKA, E. et al (1968): Diabetic cholecystopathy
Diabetologia 4:345-348

118 GRONEKLEE, D., CICMIR, I.J. et al (1981): Studies of beat-to-beat heart rate variation in resting diabetic children
In: Pediatric and adolescent endocrinology, Vol. 9: 255-259. Weber, B. (ed). Diabetic Angiopathy in children Karger, Basel

119 GUNDERSEN, H.J.G. (1974): An abnormality of the central autonomic nervous system in long-term diabetes: The absence of hippus (Abstract)
Diabetologia 10:366

120 GUNDERSEN, H.J.G., CHRISTENSEN, N.J. (1977): Intravenous insulin causing loss of intravascular water and albumin and increased adrenergic nervous activity in diabetics
Diabetes 26:551-557

121 GUNDERSEN, H.J.G., NEUBAUER, B. (1977): A long-term diabetic autonomic nerve abnormality
Diabetologia 13:137-140

122 GUPTA, O.P., RASTOGI, D.K., AGARWAL, B.L. (1978): Cardiovascular reflexes in long-term diabetics
Indian Heart J. 30:10

123 GUTMANN, L. (1947): Management of the quinizarin sweat-test
Postgrad. Med. J. 23:353-366

124 HAGUE, R., SCARPELLO, J. et al (1978): Autonomic function tests in diabetes mellitus
Diab. Metab. (Paris) 4:227-231

125 HEISTAD, D.D., ABBOUD, F.M., ECKSTEIN, J.W. (1968): Vasoconstrictor response to simulated diving in man
J. Appl. Physiol. Vol. 25, No. 5:242-249

126 HEITMANN, P., STÖSS, U., GOTTESBOREN, H. (1973): Störungen der Speiseröhrenfunktion bei Diabetikern
Dtsch. Med. Wschr. 98:1151-1155

127 HELFANT, R.H., DeVILLA, M.E., MEISTER, S.G.(1971): Effect of sustained isometric handgrip exercise on left ventricular performance
Circ. 44:982-993

128 HEYMANS, C., NEIL, E. (1958): Reflexogenic areas of the cardiovascular system
London, J.A. Churchill Ltd.

129 HILSTED, J., JENSEN, S. B. (1979): A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics
Acta Med. Scand. 205:285-287

130 HILSTED, J., GALBO, H. et al (1982): Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy
Diabetologia 22:318-323

131 HODGES, F.J., RUNDLES, R.W., HANELIN, J. (1947): Roentgenologic study of small intestine. II: Dysfunction associated with neurological disease
Radiology 49:659-673

132 HOLT, R.L., LYTHGOE, J.P. (1961): Ten year results of vagotomy and gastrojejunostromy in the treatment of chronic duodenal ulcera
Br. J. Surg. 49:255-260

133 HOLDING, D.J., MOODY, F. et al (1975): Vagal impairment of gastric secretion in diabetic autonomic neuropathy
Br. Med. J. II:588-590

134 HOLDING, D.J., BENNETT, T., HAMPTON, J.R. (1978): Diabetic autonomic neuropathy
Diabetes Vol. 27, No. 10:1043-1055

135 HOWLAND, W.J., SPINNARD, P.D. (1963): Acute diabetic gastric atony: Gastroparesis diabeticorum
JAMA 185:214-216

136 HOLPER, P.G., FELIX, J.I. (1980): Investigations of autonomic diabetic neuropathy of the cardiovascular system
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:77-80
Pfeiffer, E.F., Pall, J.E. (ed).Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

137 IMMICH, H. (1974): Medizinische Statistik. Eine Einführungsvorlesung. Stuttgart

138 JENNETT, S., McKILLOP, J.H. (1979): Observations on the incidence of sinus arrhythmia in man at rest
Proceedings of the Physiological Society, Dec. 1979:58-59

139 JOHNSON, R.H., SPALDING, J.M.K. (1974): Disorders of the autonomic nervous system
Blackwell Scientific Publications, Oxford, Great Britain

140 JORDAN, W.P. (1936): Neuritic manifestations in diabetes mellitus
Arch. Intern. Med. 57:307-366

141 JOSE, A.D., COLLINSON, D. (1976): The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man
Cardiovasc. Res. 4:160-167

142 KALOOR, A., GACALYI, S. et al (1977): "Intrinsic" heart rate in diabetic neuropathy
Int. J. Clin. Pharmacol. 15:335-336

143 KARACAN, I., SCOTT, F.B. et al (1977): Nocturnal erections: differential diagnostic of impotence and diabetes
Biol. Psychiatry 12:373-380

144 KASANDER, P. (1958): Asymptomatic gastric retention in diabetes
Ann. Int. Med. 48:797-812

145 KATZ, L.A., SPIRO, H.M. (1966): Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus
N. Engl. J. Med. 275:1350-1361

146 KEEN, H. (1959): Autonomic neuropathy in diabetes mellitus
Postgrad. Med. J. 35:272-280

147 KEEN, H., JARRETT, J. (1982): Complications of diabetes
Second Edition, Edward Arnold (Publishers) Ltd. London

148 KIVOWITZ, C., PARMLEY, W.W. et al (1971): Effects of isometric exercise on cardiac performance
Circ. 44:994-1002

149 KLEPZIG, H., STEIM, H. (1982): Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs
In: Kühn, H.A., Schirrmeister, J. (ed). Innere Medizin.
Springer-Verlag, Berlin

150 KOEPP, P., HAMM, H. (1983): Zur Funktion des autonomen Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus
Monatsschr. Kinderhlkd. 131:273-276

151 KOLODNY, R.C. (1971): Sexual dysfunction in diabetic females
Diabetes 20:557-559

152 KORNER, P.J., TONKIN, A.M., UTHER, J.B. (1976): Reflex and mechanical circulatory effects of graded valsalva maneouvres in normal man
J. Appl. Physiol. 40:434-440

153 KRISTENSSON, K., NORDBORG, D. et al (1971): Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus
Acta Pthol. Microbiol. Scand. Sect. A. 79:684-685

154 LANGER, L. (1972): Pentagastrin and insulin-induced secretion in diabetes mellitus
Acta Med. Scand. 191:471-475

155 LAWRENCE, R.D. (1941): Insulin hypoglycemia. Changes in nervous manifestations
Lancet 2:602

156 LEON, D.F., SHAVER, J.A., LEONARD, J.J. (1970): Reflex heart rate control in man
Amer. Heart J. 80:729-739

157 LEVIN, A.B. (1966): A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the valsalva maneouvre
Am. J. Cardiol. 18:90-99

158 LEVY, M.N., MARTIN, P.J. (1979): Neural control of the heart
In: Handbook of Physiology, Section 2: The cardiovascular system. Vol. 1. The heart.
Bethesda, Maryland: Am. Physiol. Soc.:584-620

159 LIND, A.R., TAYLOR, S.H. et al (1964): The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction
Clin. Sci. 27:229-244

160 LIST, C.F., PEET, M.M. (1938): Sweat secretion in man. II: Anatomic distribution of disturbances in sweating associated with lesions of the sympathetic nervous system
Arch. Neurol. 40:27-43

161 LLOYD-MOSTIN, R.H., WATKINS, P.J. (1975): Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy
Br. Med. J. 3:15-17

162 LLOYD-MOSTIN, R.H., WATKINS, P.J. (1976): Total cardiac denervation in diabetic autonomic neuropathy
Diabetes 25, No. 9:748-751

163 LONGSTRETH, G.F., MALAGELADA, J.R., KELLY, K.A. (1977): Metoclopramide stimulation of gastric motility and emptying in diabetic gastroparesis
Ann. Int. Med. 86:195-196

164 LOW, P.A., WALSH, J.C. et al (1975): The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy
Brain 98:341-356

165 LUGLIANI, R. et al (1971): Effect of bilateral carotid body resection in ventilatory control at rest and during exercise in man
New Engl. J. Med. 285:1105-1111

166 McDONALD, H.R., SAPRU, R.P., TAYLOR, S.H., DONALD, K.W. (1966): Effect of intravenous propanolol on the systemic circulatory response to sustained handgrip
Am. J. Cardiol. 18:333-343

167 MACKAY, J.D., PAGE, M., McB. CAMBRIDGE, J., WATKINS, P.J. (1979): Diabetic autonomic neuropathy: The diagnostic value of heart rate monitoring
Daibetologia

168 MADDOCK, S.H., TRIMBLE, H.C. (1928): Prolonged insulin hypoglycemia without symptoms
J. Amer. Med. Ass. 91:616-621

169 MAHER, T.D., TANENBERG, R.J. et al (1977): Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy
Diabetes 26:196-200

170 MAHER, T.D. (1980): Glucagon response to hypoglycemia in diabetic neuropathy
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:87-89
Pfeiffer, E.F., Rall, J.E. (ed): Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme Verlag, Stutgart, New York

171 MALINS, J.M., FRENCH, J.M. (1957): Diabetic diarrhea
Q. J. Med. 26:467-480

172 MALINS, J.M., MAYNE, N. (1969): Diabetic diarrhea. A study of thirteen patients with jejunal biopsy
Diabetes 18:858-866

173 MALONE, J.I., Van CADER, T.C., EDWARDS, W.C. (1977): Diabetic vascular changes in children
Diabetes Vol. 26, No. 7:673-679

174 MANDELSTAM, P., LIEBER, A. (1967): Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. Roentgenological manifestations.
JAMA 201:582-586

175 MANDELSTAM, P., SIEGEL, C.I. et al (1969): The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy-gastro-enteropathy
Gastroenterology 56:1-12

176 MARTIN, M.M. (1953): Involvement of autonomic nerve fibres in diabetic neuropathy
Lancet I:560-565

177 MARTIN, M.M. (1953): Involvement of autonomic nerve fibres in diabetic neuropathy
Lancet I:560-565

178 MARTIN, M.M. (1953): Diabetic neuropathy
Brain 76:594-624

179 MARTIN, C.E., SHAVER, J.A., LEON, D.F. et al (1974): Autonomic mechanisms in haemodynamic response to isometric exercise
J. Clin. Invest. 54:104-115

180 MASON, J.W., STINSON, E.B., HARRISON, D.C. (1976): Autonomic nervous system and arrhythmias
Cardiology 61:75

181 MATUSO, Y., SEKI, A. (1978): The coordination of gastro-intestinal hormones and the autonomic nerves
Am. J. Gastroenterol. 69:21-49

182 MARSHAK, R.H., MAKLANSKY, D. (1964): Diabetic gastropathy
Am. J. Dig. Dis. 9:366-370

183 MAYNE, N.M. (1965): Neuropathy in diabetic and non-diabetic populations
Lancet II:1313-1316

184 McKITTRICK, L.S. (1933): Abdominal symptoms with or without abdominal lesions in diabetic acidosis
N. Eng. J. Med. 209:1033-1036

185 MIDDLETON, W.G., FRENCH, E.B. (1974): Studies of the peripheral vasodilator response to acute insulin-induced hypoglycaemia in man
Clin. Sci. Mol. Med. 47:461-470

186 MILES, D.W., HAYTER, C.J. (1968): The effect of intravenous insulin on the circulatory responses to tilting on normal and diabetic subjects with special reference to baro-receptor reflex block and atypical hypoglycemic reactions
Clin. Sci. 34:419-430

187 MOHNICKE, G. (1945): Das akute Abdomen beim Diabetes mellitus
Med. Welt 22:774-778

188 MOORHOUSE, J.A., CARTER, S.A., DOUPE, J. (1966): Vascular responses in diabetic peripheral neuropathy
Brit. Med. J. 1:883-888

189 MOORHOUSE, J.A., CARTER, S.A., DOUPE, J. (1966): Vascular responses in diabetic peripheral neuropathy
Br. Med. J. 1:883-888

190 MURI, J.W. (1953): Nocturnal diarrhea in diabetes
Acta Med. Scand. 146:143-145

191 MURRAY, A., EWING, D.J. et al (1975): RR-interval-variations in young male diabetics
Brit. Heart J. 37:882-885

192 NASA: Technical memorandum (1974): Proceedings of the SKYLAB life Sciences Symposium, Houston, Texas

193 NATHANIELSZ, P.W., ROSS, M.B., ROSS, E.J. (1967): Abnormal response to valsalva maneouvre in diabetics. Relation to autonomic neuropathy
Diabetes Vol. 16, No. 7:462-465

194 NAUNYN, B. (1898): Der Diabetes Mellitus
In: Spezielle Pathologie und Therapie
Nothnagel, H. (ed), Wien: Alfred Holder

195 NAZAR, K., TANTON, J. et al (1975): Adrenergic responses to sustained handgrip in patients with juvenile-onset-type diabetes mellitus
Clin. Sci. Mol. Med. 49:39-44

196 NEILSON, J.M., VELLANI, C.W. (1972): Computer detection and analysis of ventricular ectopic rhythms
In: Quantitation in cardiology, p.117, Snellen, H.A., Hemker H.C., Hugenholtz, P.G., van Bemmel, J.H., Leiden, University Press, Leiden

197 NEJEMNIK, C., KRITZ, H., IRSIGLER, K. (1982): "Tear Gas" for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy? (Letter)
Diabetologia 23:228

198 NELSON, D.A., MAHRU, M.M. (1963): Death following digital carotid artery occlusion
Archs. Neurol. 8:640-644

199 NEUBAUER, B., GUNDERSEN, H.J. (1976): Early and progressive loss of autonomic control of the heart in diabetic measured on a standard, resting ECG
Diabetologia 12:412. 12th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (Helsinki, Finland, Sept 1-3, 1976) Abstract

200 NGEOW TOOK FAH (1976): Diabetic autonomic neuropathy
Med. J. Malaysia Vol. XXXI, No.2:115-119

201 Von NOORDEN,C. (1903): Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin, August Hirschwald

202 ODEL, H.M., ROTH, G.M., KEATING, F.R. (1955): Autonomic neuropathy simulating the effects of sympathectomy as a complication of diabetes mellitus
Diabetes 4:92-98

203 PAGE, McB. M., WATKINS, P.J. (1976): Provocation of postural hypotension by insulin in diabetic autonomic neuropathy
Diabetes 25, No.2:90-95

204 PAGE, McB. M., WATKINS, P.J. (1977): The heart in diabetes: Autonomic neuropathy and cardiomyopathy
Clin. in Endocr. Metab. 6:377-388

205 PAGE, McB. M., WATKİNS, P.J. (1978): Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy
The Lancet 7.1.1978:14-16

206 PALEY, R.G., MITCHELL, W., WATKINSON, G. (1961): Terminal colonic dilatation following intractable diarrhea in a diabetic
Gastroenterology 41:401-407

207 PAVY, F.W. (1885): Introductory adress to the discussion on the clinical aspects of glycosuria (in two parts).
Lancet 1885 II:1033-1035, 1085-187

208 PEARN, J., BULLOCK, K. (1979): A portable hand-grip dynamometer
Aust. Pediatr. J. 15:107-109

209 PFEIFFER, M.A., COOK. D. et al (1982): Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man
Diabetes 31:339-345

210 PHILLIPSON, E.A. et al (1970): Effect of vagal blockade on regulation of breathing in conscious dogs
J. Appl. Physiol. 29:475-479

211 PICK, J. (1970): The autonomic nervous system, morphological, comparative, clinical and surgical aspects
Philadelphia: Lippincott

212 PITRES, M.A. (1902): Note sur l´état des réflexes cutanes et pupillaires et de sensibilité testiculaire et épigastrique profondez ches les diabétiques
C. R. S. Biol. (Paris) 4:1286-1287

213 POLAK, J.M., BLOOM, S.R. (1978): Peptidergic innervation of the gastrointestinal tract
Adv. Exp. Med. Biol. 106:27-49

214 PRYCE, T.D. (1893): On diabetic neuritis with a clinical and pathological description of three cases of diabetic pseudo-tabes
Brain 16:416-424

215 ROBINSON, B.F., EPSTEIN, S.E. et al (1966): Control of heart rate by the autonomic nervous system
Circ. Res. 19:400-411

216a ROSENBLOOM, A.L. et al (1981): Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease
New Engl. J. of Medicine 305:191-194

216b ROSENBLOOM, A.L., KOHRMAN, A., SPERLING, M. (1981): Classification and diagnosis of diabetes mellitus in children and adolescents
Acta Paed.Belgica 34,1:27-32

217 RUBIN, A., BABOTT, D. (1958): Impotence and diabetes mellitus
JAMA 168:498-500

218 RUNDLES, R.W. (1945): Diabetic neuropathy
Medicine (Baltimore) 24:110-160

219 SACHS, L. (1968): Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag, Berlin

220 SACHSE, G., WILLMS, B. (1980): Efficacy of thioctic acid in the therapy of peripheral diabetic neuropathy
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:105-108
Pfeiffer,E.F., Rall,J.E. (ed): Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Ghieme, Stuttgart, New York

221 SAYERS, B. McA. (1971): The analysis of cardiac interbeat interval sequences and the effects of mental work load
Proc. Roy. Soc. Med. 64:707-711

222 SAYERS, B. McA (1973): Analysis of heart rate variability
Ergonomics Vol. 16, No. 1:17-32

223 SCARPELLO, J.H.B., HAGUE, R.V. et al /1976): The 14C-glycocholate test in diabetic diarrhea
Br. Med. J. 2:673-675

224 SCARPELLO, J.H.B., SLADEN, G.E. (1978): Progress report. Diabetes and the gut
Gut 19:1153-1162

225 SCHACHINGER, H. (1979): Das Sauerstoff-Cardiorespirogramm, Technische Grundlagen und Klinische Bedeutung bei der Überwachung Neugeborener
Medizintechnik 1:16-25

226 SCHÖPPER, W., RUNGE, M. et al (1983): Autonome kardiale Neuropathie bei Diabetikern kann Risikofaktor sein
Klinikarzt 12:474-485

227 SCHOFFLING, K., FEDERLIN, K. et al (1963): Disorders of sexual function in male diabetics
Diabetes 12:519-527

228 SCOTT, J., LLOYD-MOSTIN, R.H. (1976): Acute autonomic dysfunction in diabetic ketoacidosis
Lancet, I:590

229 SCOTT, R.C. (1980): Clinical cardiology and diabetes
Vol. II. Futura Publishing Company, New York

230 SEIFERT, B. (1966): Beitrag zur Pseudoperitonitis diabetica
Zentralbl. Chir. 91:889-893

231 SHARPEY-SCHAFER, E.P., TAYLOR, P.J. (1960): Absent circulatory responses in diabetic neuritis
Lancet I:559-562

232 SHAVER, J.A., LEON, D.F. et al (1969): Hemodynamic observations after cardiac transplantation
N. Engl. J. Med. 281:822-827

233 SHERIDAN, E.P., BAILEY, C.C. (1946): Diabetic nocturnal diarrhea
JAMA 130:632-634

234 SHUMACKER, H.B. (1942): Sympathetic denervation of feet and legs occurring spontaneously or as result of disease
Bull. Johns Hopkins Hosp. 71:1-17

235 SIGSBEE, B., TORKELSON, R. et al (1974): Parasympathetic denervation of the iris in diabetes mellitus
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37:1031-1035

236 SMITH, S.L., SMITH, S.A. et al (1978): Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy
Br. Med. J. II:924-927

237 SMYTH, H.S., SLEIGHT, P., PICKERING, G.W. (1969): Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man
Circ. Res. 24:109-121

238 SOLER, N.G., EAGLETON, L.E. (1982): Autonomic neuropathy and the ventilatory responses of diabetics to progressive hypoxemia and hypercarbia
Diabetes 31:6o9-614

239 SOLOMON, S.P., SPIRO, H.M. (1959): Effects of glucagon and glucose on human stomach
Am. J. Dig. Dis. 4:775-786

240 SPODICK, D.H., MEYER, M.B., QUARRY-PIGOTT, V.M. (1974): Effect of beta-adrenergic blockade on beat-to-beat response to the valsalva maneouvre
Brit. Heart J. 36:1082-1086

241 SPRING, M., HYMES, J. (1953): Neurogenic bladder dysfunction as a complication of diabetes
Diabetes 2:199-205

242 STEWART, I.M., HOSKING, D.J. et al (1976): Oesophageal motor changes in diabetes mellitus
Thorax 31:278-283

243 SUMI, S.M., FINLAY, J.M. (1961): On the pathogenesis of diabetic steatorrhea
Ann. Intern. Med. 55:994-997

244 SUNDKVIST,G., ALMER, L.O., LILJA, B. (1979): Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus
Brit. Med. J. I:924

245 SUNDKVIST, G., ALMER, I.O., LILJA, B. (1981): A sensitive orthostatic test on tilt table, useful in the detection of diabetic autonomic neuropathy
Acta Med. Scand.Suppl. 656:43-45

246 SUNDKVIST, G. (1981): Autonomic nervous function in asymtomatic diabetic patients with signs of peripheral neuropathy
Diabetes care Vol. 4, No.5:529-534

247 SUSSMAN, K.E., CROUT, J.R., MARBLE, A. (1963): Failure of warning in insulin-induced hypoglycaemic reactions
Diabetes 12:38-45

248 De TAKATE, G. (1966): Diabetic vascular disease
Am. Surg. 32:355-364

249 TANNER, J.M. (1970): Standards for birth weight or intra-uterine growth
Pediatrics 46:1-6

250 VAISRUB, S. (1976): The autonomous heart in diabetic autonomic neuropathy
JAMA Vol. 236, No. 24:2784

251 VARMA, S., JOHNSEN, S.D., SHERMAN, D.E., YOUMANS, W.B. (1960): Mechanisms of inhibition of heart rate by phenylephrine
Circ. Res. 8:1182-1186

252 VELA, A.R., BALART, L.A. (1970): Esophageal motor manifestations in diabetes mellitus
Am. J. Surg. 119:21-26

253 WATKINS, P.J. (1973): Facial sweating after food: A new sign of diabetic autonomic neuropathy
Br. Med. J. I:583-587

254 WATKINS, P.J., MACKAY, J.D. (1980): Assessment of diabetic autonomic neuropathy using heart rate monitoring
In: Hormone and metabolic research, Suppl. 9:69-72
Pfeiffer,E.F., Rall, J.E. (ed): Aspects of autonomic neuropathy in diabetes
Georg Thieme, Stuttgart, New York

255 WEBBER, R.H. (1978): Some aspects of the historical development of autonomic nervous system
J. Neural. Transm. 42:3-8

256 WHALEN, G.E., SOERGAL, K.H., GREENAN, J.E. (1969): Diabetic diarrhea: A clinical and pathological study
Gastroenterol. 56:1021-1032

257 WHEELER, T., WATKINS, P.J. (1973): Cardiac denervation in diabetes
Br. Med. J. 4:584-586

258 WIECHMANN, E. (1928): Ober abdominelle Symptome im Koma diabeticum
Münch. Med. Wochenschr. 75:1160-1161

259 WIELING, W., van BREDERODE, J.F. M. et al (1982): Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: A data base for cardiac vagal neuropathy
Diabetologia 22:163-166

260 WILKINS, R.W., CUTHBERTSON, J.W., INGELFINGER, F.J. (1951): The effect of splanchnic sympathectomy on hypertensive patients upon estimated hepatic blood flow in the upright as contrasted with the horizontal positon
J. Clin. Invest. 30:312-317

261 YOUNG, R.J., EWING, D.J., CLARKE, B.R. (1983): Nerve function and metabolic control in teenage diabetic
Diabetes 32:142-147

262 ZITOMER, B.R., GRAMM, H.F., KOZAK, G.P. (1968): Gastric neuropathy in diabetes mellitus: Clinical and radiologic observations
Metabolism 17:199-211

VIII. ANHANG

VIII.1 Tabellen

Tabelle A 1: Altersverteilung, Verteilung der Diabetes-Dauer bei Diabetikern und Kontrollgruppe, Angabe in Jahren

	Diabetiker				Kontrollgruppe	
	Alter		Diabetes-Dauer		Alter	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Ruhelage	15,7	4,2	6,0	5,1	14,5	5,7
Tiefe Atmung	15,8	4,4	5,7	5,2	14,5	5,5
Valsalva-Manöver	16,2	4,5	5,2	4,5	14,5	5,4
Valsalva-Manöver nach Ergometrie	16,3	4,4	5,1	4,7	14,3	5,4
Kopftieflage	14,5	4,3	3,7	3,4	15,0	5,0
Insgesamt	15,7	4,2	6,0	5,1	14,5	5,7

(s = Standardabweichung)
($\bar{x}$ = arithm. Mittel)

Tabelle A 2: Verteilung der männlichen und weiblichen Probanden auf die einzelnen Untersuchungsmethoden

	DIABETIKER			KONTROLLPERSONEN		
	weiblich	männlich	zusammen	weiblich	männlich	zusammen
Ruhelage	57	51	108	30	29	59
Tiefe Atmung	56	50	106	28	29	57
Valsalva-Versuche	48	46	94	19	20	39
Valsalva-Versuche nach Ergometer-Belastung	39	35	74	13	14	27
Kopftieflage	11	9	20	15	10	25
Insgesamt	57	51	108	30	29	59

Tabelle A 3: Vergleich der Altersstruktur des männlichen und des weiblichen Kollektivs bei den einzelnen Untersuchungsmethoden, U-Test

		DIABETIKER	KONTROLLGRUPPE
Ruhelage	(p)	n.s.	n.s.
tiefe Atmung	(p)	n.s.	n.s.
Valsalva-Manöver	(p)	n.s.	n.s.
Valsalva-Manöver nach Ergometrie	(p)	n.s.	n.s.
Kopftieflage	(p)	n.s.	n.s.

(n.s. = nicht signifikant)

Tabelle A 4: Anzahl der Probanden bei den einzelnen Untersuchungsmethoden und Verteilung in die beiden Gruppen älter und jünger als 16 Jahre

	DIABETIKER			KONTROLLGRUPPE		
	jünger als 16 Jahre	älter als 16 Jahre	gesamt	jünger als 16 Jahre	älter als 16 Jahre	gesamt
Ruhelage	58	50	108	32	27	59
tiefe Atmung	55	51	106	31	26	57
Valsalva-Manöver	46	48	94	22	17	39
Valsalva-Manöver nach Ergometrie	36	38	74	16	11	27
Kopftieflage	14	6	20	18	7	25

Tabelle A 5: Meßwertevergleich bei den Probanden jünger und älter als 16 Jahre, U-Test

		DIABETIKER			KONTROLLGRUPPE		
		Bereich			Bereich		
		80 %	90 %	95 %	80 %	90 %	95 %
Ruhelage	(p)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
tiefe Atmung	(p)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Valsalva-Versuche	(p)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Valsalva-Versuche nach Ergometrie	(p)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kopftieflage	(p)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

(n.s. = nicht signifikant)

Tabelle A 6: Verteilung und Stadien der diabetischen Probanden mit Retinopathie auf die einzelnen Untersuchungsverfahren

Stadien der Retinopathie	0	1	2	3a	3b	3c	4a	4b	4c	gesamt	Ret. gesamt	Ret. der Stadien 3a - 4c
Ruhelage	82	8	5	7	5		-	-	1	108	26	13
tiefe Atmung	80	8	5	7	5		-	-	1	105	26	13
Valsalva-Versuch	69	8	5	7	4		-	-	1	94	25	12
Valsalva-Versuch nach Ergometrie	56	5	5	3	4		-	-	1	74	18	8
Kopftieflage	11	3	1	2	3		-	-	-	20	9	5

Tabelle A 7: Gesamtauswertung der Meßergebnisse der Kontrollgruppe, Median (ME) und untere Normgrenzen der einzelnen Untersuchungsverfahren, Angaben in msec

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Ruhelage	ME	139,5	177,5	215,5
	UN	47,0	80,0	91,0
tiefe Atmung	ME	235,0	272,0	325,0
	UN	64,0	86,0	110,0
Valsalva-Versuche	ME	299,75	371,0	420,0
	UN	159,0	197,0	242,0
Valsalva-Versuche Nach Ergometer	ME	214,0	261,0	330,0
	UN	44,0	63,0	74,0
Kopftieflage	ME	157,0	203,0	297,0
	UN	69,0	80,0	101,0

Tabelle A 8: Korrelation der Herzschlagvariation mit Alter (beide Kollektive) und Diabetes-Dauer (Diabetiker), Messungen bei wiederholten Valsalva-Manövern

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen:				
Alter und Herzschlagvariation	(r)	0,3308	0,3699	0,4307
	(s)	0,0198	0,0100	0,0031
Diabetiker:				
Alter und Herzschlagvariation	(r)	0,0346	0,0283	0,0375
	(s)	0,3700	0,3930	0,3597
Diabetiker:				
Diabetes-Dauer und	(r)	0,1068	0,1371	0,1104
Herzschlagvariation	(s)	0,1527	0,0937	0,1447

Tabelle A 9: Vergleich der Meßwerte bei Probanden älter und jünger als 16 Jahre bei den Diabetikern bzw. den Normalpersonen, U-Test, Messungen bei wiederholten Valsalva-Manövern

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Kontrollpersonen	(p)	0,1035	0,1359	0,1441
Diabetiker	(p)	0,5679	0,9578	0,9879

Tabelle A 10: Vergleich der Meßwerte der männlichen und der weiblichen Probanden bei den Diabetikern bzw. bei den Kontrollpersonen, U-Test, Messungen bei wiederholten Valsalva-Manövern

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Kontrollpersonen	(p)	0,6032	0,6130	0,4071
Diabetiker	(p)	0,2711	0,0786	0,0909

Tabelle A 11: Vergleich der Herzschlagvariation des Kontrollkollektivs und der Diabetiker ohne Retinopathie, U-Test, Messungen bei wiederholten Valsalva-Manövern

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen vs Diabetiker ohne Retinopathie	(p)	0,9109	0,7540	0,9388

Tabelle A 12: Korrelation zwischen Alter bzw. Diabetes-Dauer und Herzschlagvariation bei Normalpersonen und Diabetikern, Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver nach Ergometer-Belastung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Alter der Normalpersonen vs Meßwerte	(r)	-0,105	-0,065	-0,016
	(s)	0,301	0,373	0,467
Alter der Diabetiker vs Meßwerte	(r)	-0,046	-0,031	-0,033
	(s)	0,348	0,398	0,389
Diabetes-Dauer (Diab.) vs Meßwerte	(r)	-0,094	-0,085	-0,072
	(s)	0,213	0,235	0,269

Tabelle A 13: Vergleich der Herzschlagvariationen der Probanden älter und jünger als 16 Jahre bei beiden Kollektiven, U-Test, Messungen bei wiederholten Valsalva-Manövern nach Ergometer-Belastung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Kontrollkollektiv	(p)	0,767	0,657	0,941
Diabetiker	(p)	0,770	0,534	0,396

Tabelle A 14: Vergleich der Herzschlagvariation der männlichen und der weiblichen Probanden bei beiden Kollektiven, U-Test, Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver nach Ergometer-Belastung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Kontrollkollektiv	(p)	0,286	0,308	0,577
Diabetiker	(p)	0,202	0,296	0,262

Tabelle A 15: Vergleich der Herzschlagvariationen der Normalpersonen mit den Diabetikern ohne bzw. mit Retinopathie, U-Test, Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver nach Ergometer-Belastung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Kontrollkollektiv vs Diabetiker ohne Retinopathie	(p)	0,376	0,515	0,443
Kontrollkollektiv vs Diabetiker mit Retinopathie	(p)	0,424	0,445	0,826

Tabelle A 16: Vergleich der Herzschlagvariationen des Kontrollkollektivs mit den Diabetikern mit schwerer Retninopathie (Stadien 3a-4c); Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker ohne und der Diabetiker mit Retinopathie, Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker ohne und der Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a-4c), U-Test, Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver nach Ergometer-Belastung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen vs Diabetiker mit schwerer Retinopathie	(p)	0,260	0,199	0,470
Diabetiker ohne vs Diabetiker mit Retinopathie	(p)	0,131	0,219	0,308
Diabetiker ohne vs Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a-4c)	(p)	0,094	0,117	0,172

Tabelle A 17: Vergleich der Herzschlagvariationen der Diabetiker mit schwerer Retinopathie (Stadien 3a bis 4c) und der gemeinsamen Gruppe von Diabetikern ohne Retinopathie und Normalpersonen, U-Test, Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver nach Ergometer-Belastung

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen und Diabetiker ohne Retinopathie vs Diabetiker mit schwerer Retinopathie (3a - 4c)	(p)	0,170	0,247	0,422

Tabelle A 18: Korrelation der Herzschlagvariation mit dem Alter und - bei Diabetikern - mit der Diabetes-Dauer, Messungen in Kopftieflage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Alter Normalpersonen vs Meßwerte	(r)	0,187	0,175	0,197
	(s)	0,185	0,201	0,173
Alter Diabetiker vs Meßwerte	(r)	0,172	0,173	0,189
	(s)	0,234	0,233	0,211
Diabetes-Dauer Diab. vs Meßwerte	(r)	0,573	0,568	0,496
	(s)	0,004	0,005	0,013

Die anscheinend so gute Korrelation zwischen Meßwerten und Diabetes-Dauer ist bei dieser Untersuchung aufgrund der geringen Probandenzahl (n = 20) nicht verwendbar (siehe Kap. III.6.4, letzter Absatz).

Tabelle A 19: Vergleich der Herzschlagvariationen der Probanden älter und jünger als 16 Jahre und der weiblichen und männlichen Probanden jeweils bei Diabetikern und Kontrollkollektiv, U-Test, Messungen in Kopftieflage

		80 %-Bereich	90 %-Bereich	95 %-Bereich
Normalpersonen: älter vs jünger 16 Jahre	(p)	0,545	0,716	0,204
Diabetiker: älter vs jünger als 16 Jahre	(p)	0,161	0,188	0,317
Normalpersonen: männliche vs weibliche Probanden	(p)	0,267	0,222	0,149
Diabetiker: männliche vs weibliche Probanden	(p)	0,250	0,742	0,364

Tabelle A 20: Untersuchungsverfahren, die zur Diagnostik der autonomen diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden

1.	Herzschlagvariation im Liegen bei ruhiger Atmung
2.	Herzschlagvariation im Sitzen bei ruhiger Atmung
3.	Herzschlagvariation im Stehen bei ruhiger Atmung
4.	Herzschlagvariation bei tiefer Atmung unterschiedlicher Atemfrequenzen
5.	Herzschlagvariation beim Obergang vom Liegen zum Stehen
6.	Herzfrequenzänderungen durch das Valsalva-Manöver
7.	Subatmosphärischer Druck an unterer Körperhälfte
8.	Druck auf Carotissinus
9.	Herzschlagveränderungen bei geistiger Konzentration
10.	Herzschlagvariation bei Eintauchen des Gesichtes in Wasser
11.	Herzschlagvariation nach Blutdruckanstieg durch Phenylephrin-Injektion (Baroreflex-Sensitivität)
12.	Veränderung der Herzfrequenz nach Injektion von Propanolon und Atropin (Intrinsic Heart Rate)
13.	Blutdruckreaktion beim Obergang vom Liegen zum Stehen
14.	Blutdruckverhalten bei fortgesetzter isometrischer Kontraktion (Handgrip-Test)

VIII.2.1 Verzeichnis der Graphiken

G 1 Altersverteilung der Diabetiker

G 2 Verteilung der Diabetes-Dauer

G 3 Altersverteilung der Normalpersonen

G 4 Verteilung der Herzschlagintervalle eines nicht-diabetischen Probanden, Messung in Ruhelage

G 5 Verteilung der Herzschlagintervalle eines nicht-diabetischen Probanden, Messungen bei tiefer Atmung

G 6 Verteilung der Herzschlagintervalle einer diabetischen Patientin nach einer Diabetes-Dauer von 11 Jahren mit diabetogener Retinopathie, autonomer und peripherer Neuropathie, Messung in Ruhelage

G 7 Vergleich der Herzschlagvariationen verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen in Ruhelage, (p)

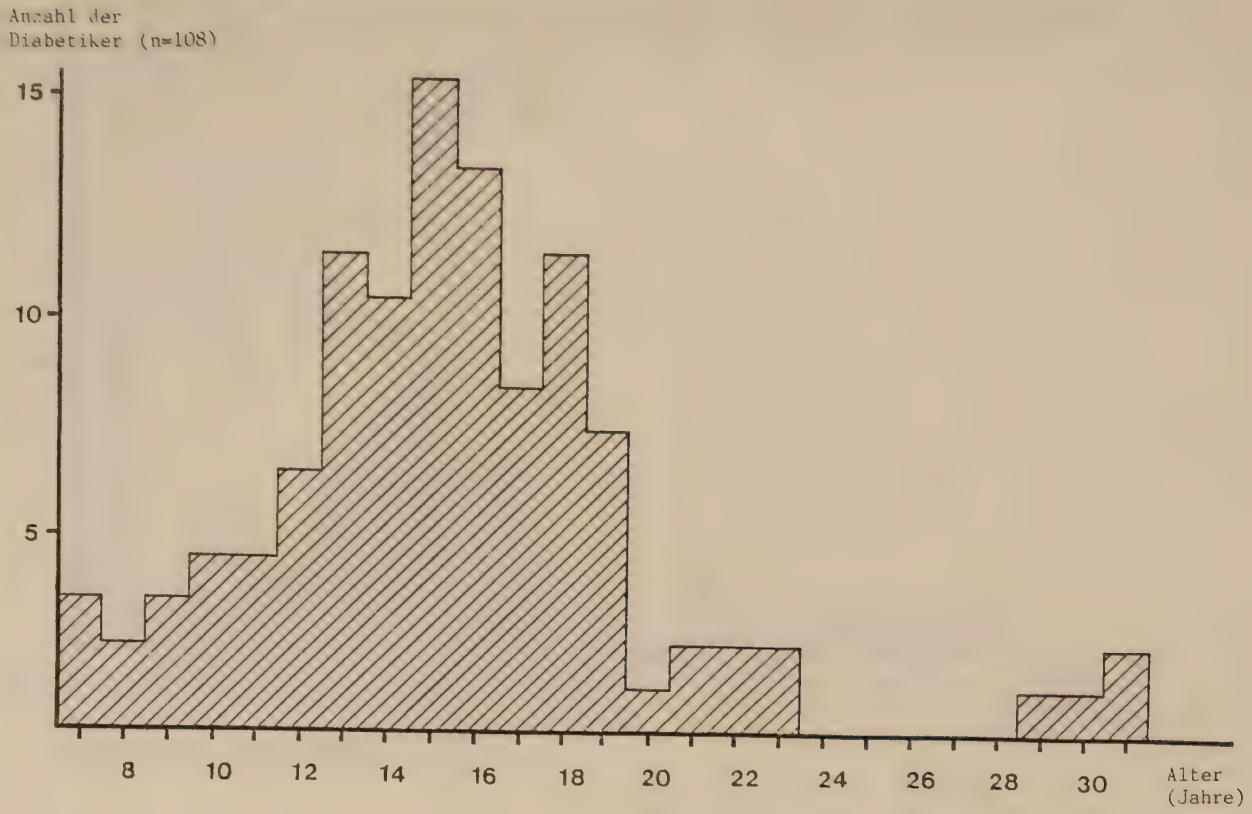
G 8 Vergleich der Herzschlagvariationen verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver, (p)

G 9 Vergleich der Herzschlagvariationen verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen in Kopftieflage, (p)

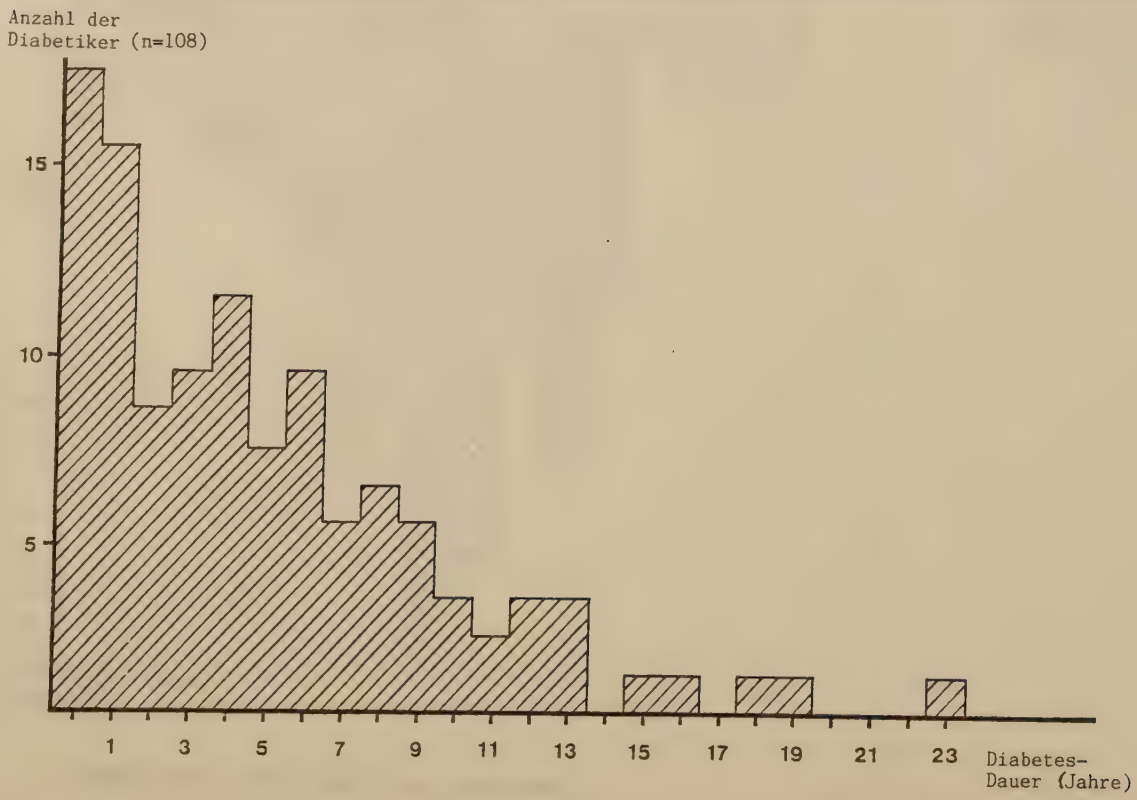
G 10 Korrelation zwischen der Percentilen-Methode und dem Variationskoeffizienten bei den Diabetikern, 80 %-Bereich, Messungen in Ruhelage

G 11 Vergleich der Herzschlagvariationen - berechnet mittels des Variationskoeffizienten - verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen in Ruhelage, (p)

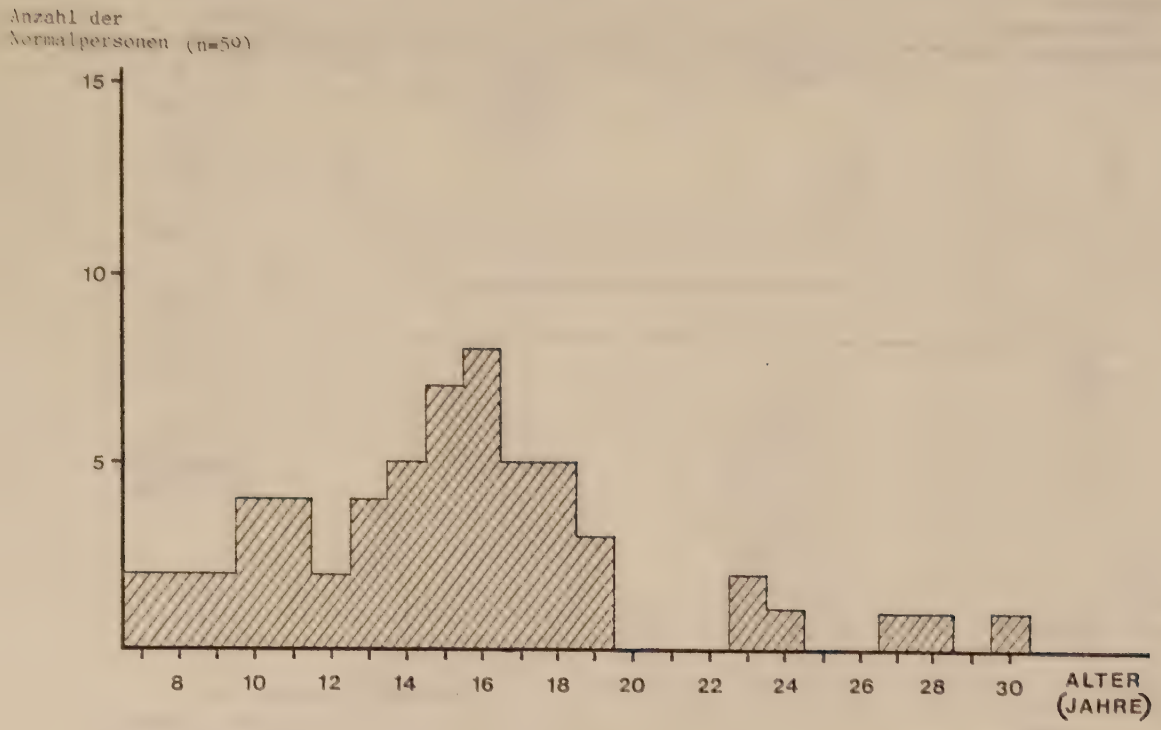
Graphik G 1: Altersverteilung der Diabetiker



Graphik G 2: Verteilung der Diabetes-Dauer

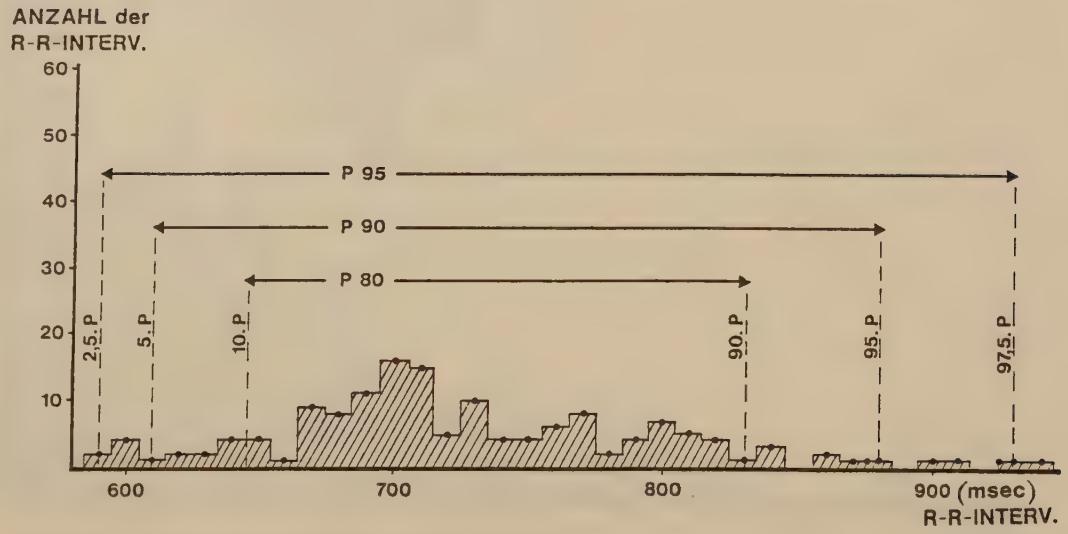


Graphik G 3: Altersverteilung der Normalpersonen

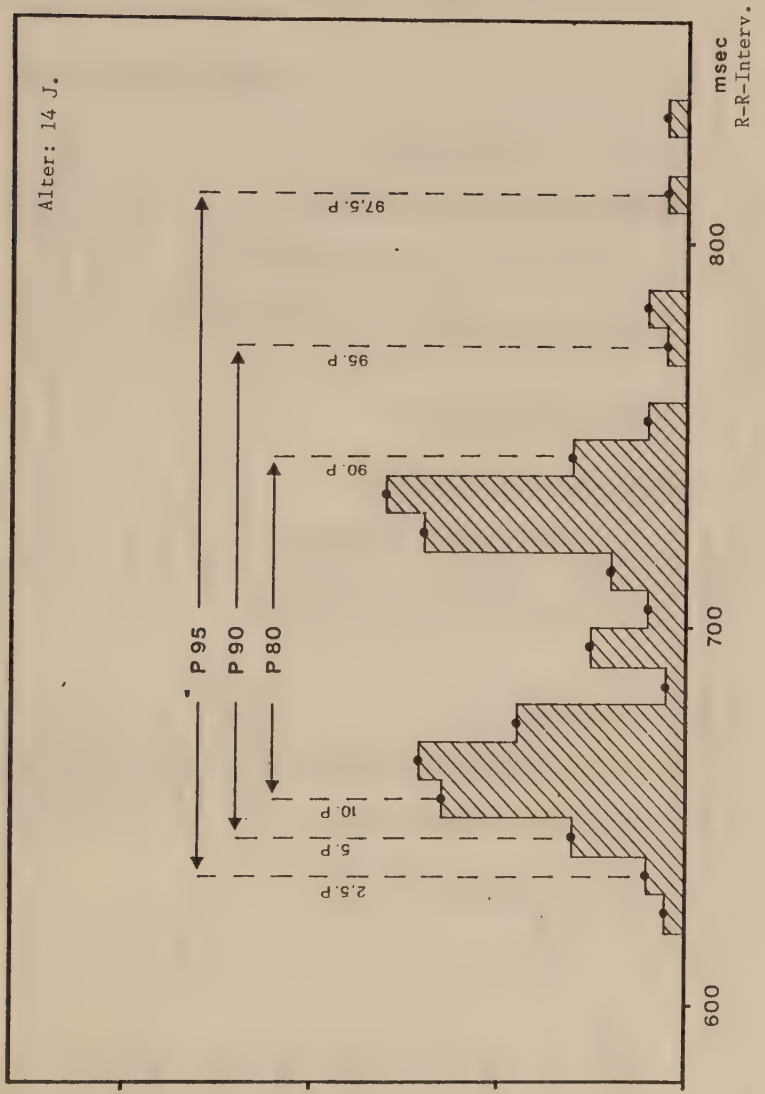


Graphik G 4: Verteilung der Herzschlagintervalle eines nicht-diabetischen Probanden,
Messung in Ruhelage

(10.P = 10. Percentile, P 80 = 80%-Bereich)
Alter: 14 1/2 J.

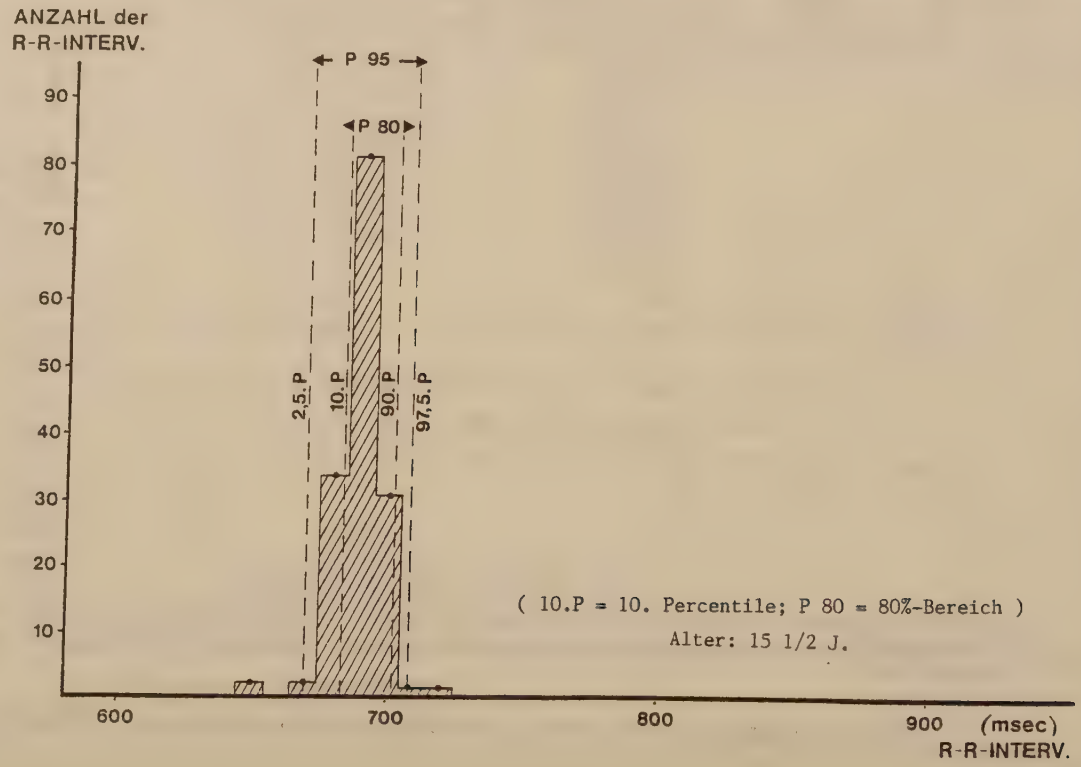


(10.P = 10. Percentile; P 80 = 80%-Bereich)



Graphik G 5: Verteilung der Herzschlagintervalle eines nicht-diabetischen Probanden, Messungen bei tiefer Atmung

Graphik G 6: Verteilung der Herzschlagintervalle einer diabetischen Patientin nach einer Diabetes-Dauer von 11 Jahren mit diabetogener Retinopathie, autonomer und peripherer Neuropathie, Messung in Ruhelage

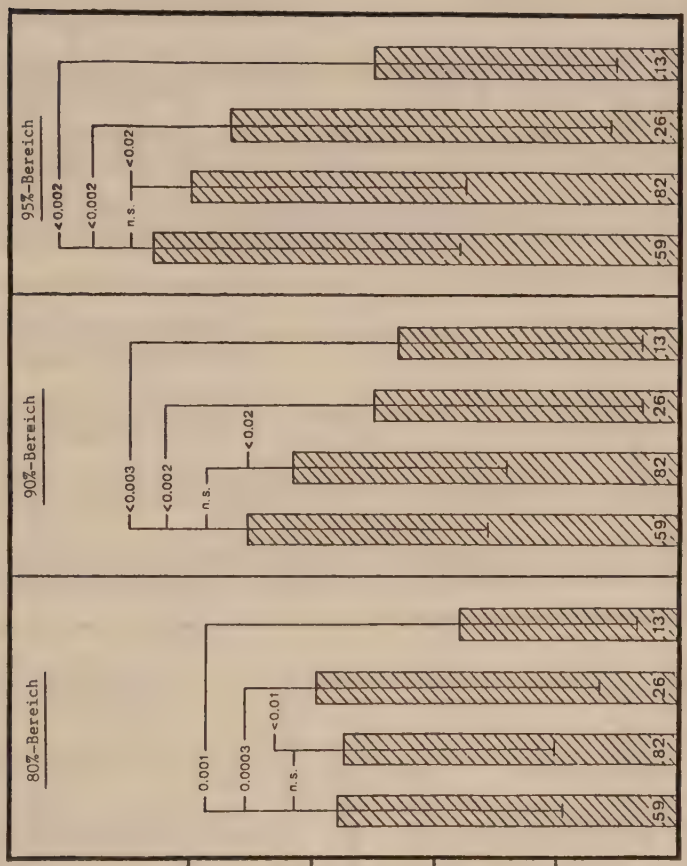


(10.P = 10. Percentile; P 80 = 80%-Bereich)

Alter: 15 1/2 J.

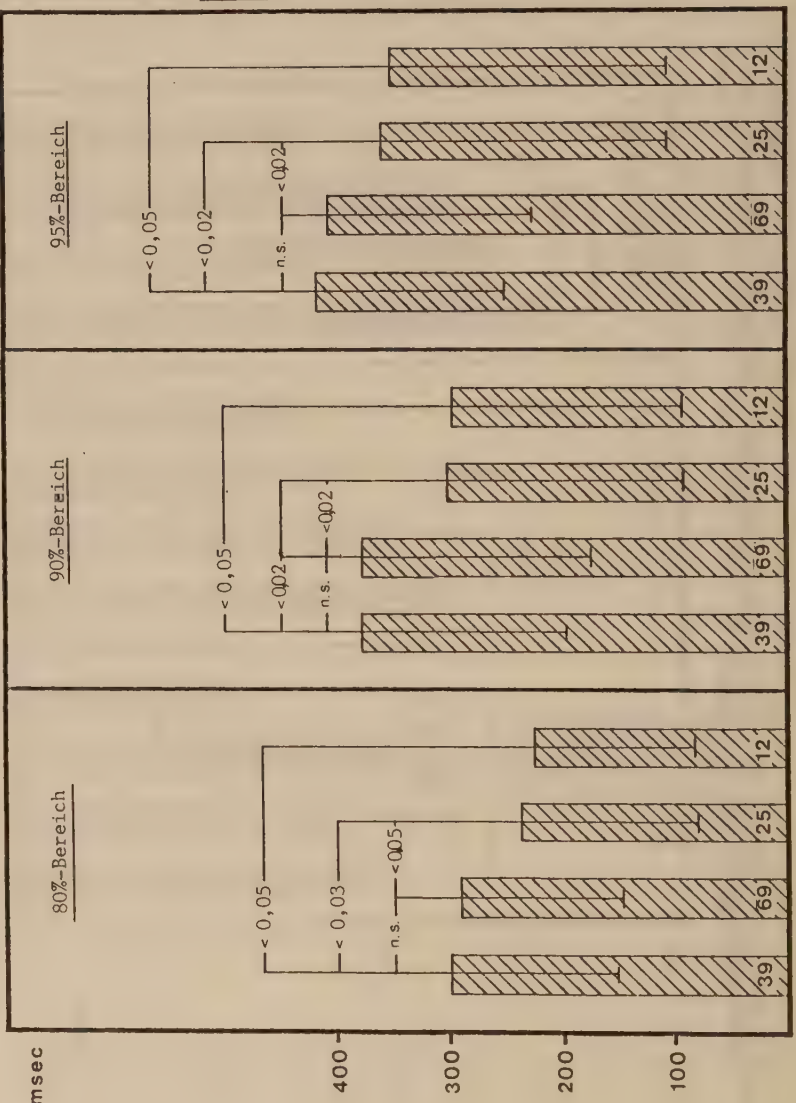
(N = Normalpersonen; D+ = Diabetiker mit, Do = Diabetiker ohne Retinopathie, Dschw = Diabetiker mit schwerer Retinopathie)
(n.s. = nicht signifikant)

Graphik G 7: Vergleich der Herzschlagvariationen verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen in Ruhelage, (p)



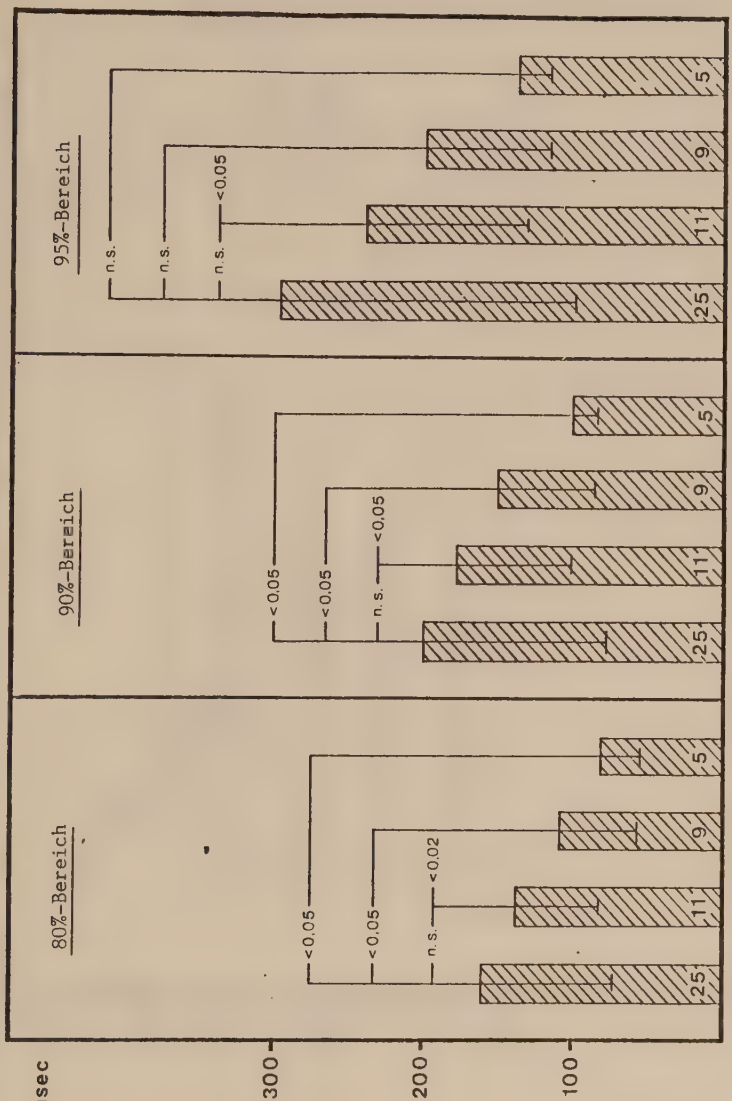
(N = Normalpersonen; Do = Diabetiker ohne, D+ = Diabetiker mit Retinopathie,
Dschw = Diabetiker mit schwerer Retinopathie) (n.s. = nicht signifikant)

Graphik G 8: Vergleich der Herzschlagvariationen verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen während wiederholter Valsalva-Manöver, (p)

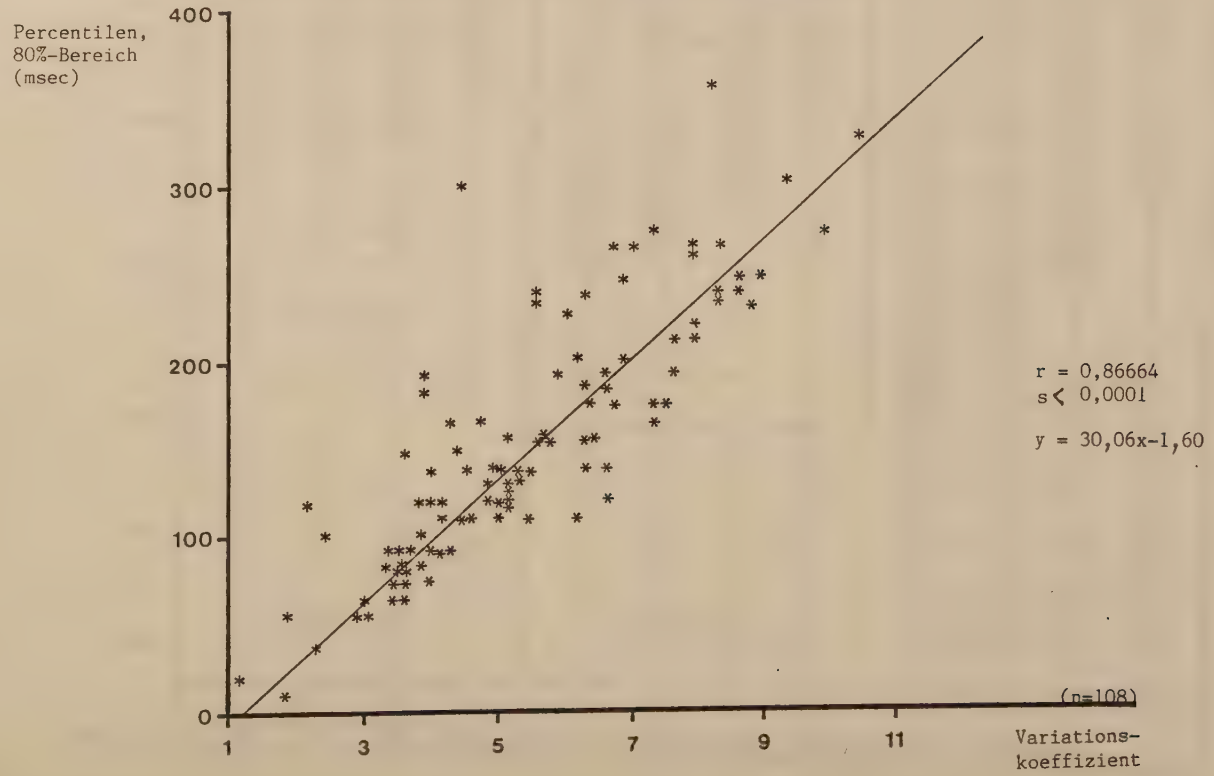


(N = Normalpersonen; Do = Diabetiker ohne, D+ = Diabetiker mit Retinopathie, Dschw = Diabetiker mit schwerer Retinopathie) (n.s. = nicht signifikant)

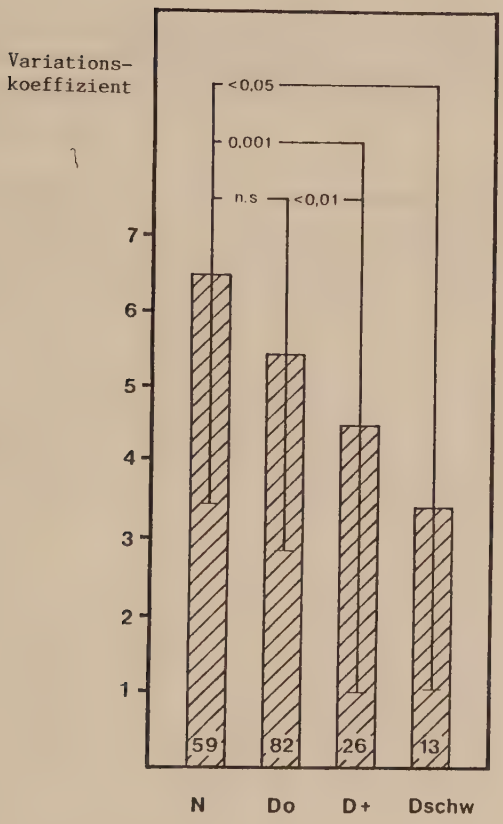
Graphik G 9: Vergleich der Herzschlagvariationen verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen in Kopflieflage, (p)



Graphik G 10: Korrelation zwischen der Percentilen-Methode und dem Variationskoeffizienten bei den Diabetikern, 80%-Bereich, Messungen in Ruhelage



Graphik G 11: Vergleich der Herzschlagvariationen - berechnet mittels des Variationskoeffizienten - verschiedener Untergruppen der Probanden, Messungen in Ruhelage (p)



(N = Normalpersonen; Do = Diabetiker ohne, D+ = Diabetiker mit Retinopathie, Dschw = Diabetiker mit schwerer Retinopathie)
(n.s. = nicht signifikant)

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Bruno WEBER für die freundliche Oberlassung des Themas, sowie für die vielen wertvollen Anregungen und Hilfen bei der Durchführung und Bearbeitung.

Desgleichen bin ich Herrn Dipl.-Ing. A. MORGUET vom Diabetes Forschungs-Institut in Düsseldorf sehr zu Dank verpflichtet, der mir unermüdlich sowohl fernmündlich, als auch schriftlich bei Inbetriebnahme und Umprogrammierung des NEUROCARD-ANALYZERS DFI zur Seite stand.

Für seine Beratungen bei der statistischen Auswertung der Arbeit danke ich recht herzlich Herrn Dr. rer. nat. Werner HOPFENMOLLER, Dipl.-Mathematiker und Arzt am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin.

Mein ebenso herzlicher Dank gilt Herrn Dieter AUGUSTIN, Dokumentationsassistent am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin. Ohne seine unermüdliche Hilfe bei der Umformung des Computerprogrammes entsprechend unseren Bedürfnissen und ohne seine geduldige Unterstützung bei der Gesamtauswertung der Arbeit auf dem CYBER-Computer der Freien Universität Berlin wäre diese Dissertation sicher nicht abgeschlossen worden.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank allen Patienten, diabetischen wie nicht-diabetischen, allen Schwesternschülerinnen und allen gesunden Kindern und Jugendlichen, die durch ihre Teilnahme an diesen Untersuchungen diese Studie erst ermöglicht haben.

LEBENSLAUF

geboren	12. Dezember 1952 in Stuttgart
1960	Grundschuleintritt
1964	Eintritt in das Leibniz-Gymnasium in Stuttgart
1972	Abitur in Stuttgart
WS 1974/1975	Aufnahme des Biologie-Studiums in Tübingen
1976	Vordiplom Biologie, Immatrikulation im Studienfach Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.
1978	Ärztliche Vorprüfung abgelegt
1983	III. Ärztliches Staatsexamen abgelegt, Approbation am 24. Mai 1983 erhalten
1984	Seit 1.1.1984 tätig als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Berlin